Ueber die Wassermann'sche Seroreaktion.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Leipzig

vorgelegt von

Elisabeth Wolinsky geb. Duschkewitsch
Kandidatin der Medizin
aus Tiflis.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

LEIPZIG.
Druck von Emil Lehmann
1909.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 12. Juli 1909.

Referent: Herr Geheimer Rat Prof. Dr. Curschmann.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546812_0007

Das Phänomen der Komplementbindung wurde im Jahre 1900 zuerst von Bordet (1) beobachtet. Er bemerkte, daß sobald Bakterien und Blutkörperchen mit den spezifischen, den entsprechenden Immunseren zusammengebracht wurden, sie die neue Fähigkeit, das zugefügte Komplement an sich zu fixieren, erhielten, so daß es nicht mehr im freien Zustande in der Flüssigkeit vorhanden war. Durch eine weitere Arbeit von Bordet und Gengou (2) wurde diese Beobachtung zur Bildung einer neuen Methode angewendet, deren Prinzip war, das Verhalten des Komplementes zur Prüfung der Beziehungen zwischen dem Antigen und dem Amboceptor zu benutzen. Eine erfolgte Fixation des Komplementes deutete also auf die spezifische Affinität, die zwischen den beiden Körpern existierte, und ermöglichte es, ferner den Rückschluß auf die Natur und die Beschaffenheit sowohl des Antigens, als auch des Amboceptors zu machen. Als Indicator auf die aufgetretene oder ausgebliebene Komplementbindung benutzen die Forscher das hämolytische System, d. h. die Hammelblutkörperchen, welche mit dem spezifischen, hämolytischen Amboceptor beladen waren, und die zu ihrer Lösung nur des Komplementes bedurften. Die von Bordet und Gengou angewandte Methodik war folgende: das zu untersuchende Serum wurde durch halb-

stündiges Erhitzen auf 56° inaktiviert, und mit der Aufschwemmung von entsprechenden Bazillenkulturen und verschiedenen Mengen von Komplementserum zusammengebracht. Dieses Gemisch wurde 3 Stunden lang bei 37° stehen gelassen und dann das erwähnte hämolytische System hinzugefügt und wieder auf eine Stunde in den Brütschrank gestellt. Die gleichzeitig angestellten Kontrollen von normalem Serum mit der Bakterienaufschwemmung, sowie auch von der Bakterienaufschwemmung allein, sollten beweisen, daß die Bindung des Komplementes nur beim Zusammentreffen von spezifischem Antigen mit dem ihm zugehörigen Amboceptor zustande kommt.

Mit dieser Methode konnte Bordet und seine Mitarbeiter die spezifischen Amboceptoren in einer Reihe von Seren, der mit verschiedenen Infektionserregern vorbehandelten Tiere nachweisen, wie z. B. bei Pest, bei Milzbrand, Typhus, Proteus vulgaris und anderen. Auch in 2 untersuchten Seren von Typhuskranken erhielten Bordet und Gengou eine Bindung des Komplementes.

Im Jahre 1902 hat Gengou (3) auf Grund seiner Untersuchungen festgestellt, daß auch die gelösten tierischen Eiweißstoffe imstande seien, spezifische Amboceptoren zu erzeugen und mit denselben das Komplement zu binden.

Bei der Vorbehandlung eines Kaninchens mit Kuhmilch, Hühnereiweiß und anderen Eiweißlösungen bekam das Kaninchenserum die Fähigkeit mit der betreffenden Eiweißart das Komplement zu binden, ähnlich wie es früher Bordet und Gengou für die morphologischen Elemente fefstgestellt hatten.

Aehnliche Beobachtungen hat auch Moreschi (4) in dem Pfeiffer'schen Institut gemacht. Er erklärte aber den Schwund des Komplementes, den er bei der Mischung der tierischen

Eiweißflüssigkeit mit dem entsprechenden Immunserum ebenso beobachtet hatte, durch die eingetretene Präzipitation. Diese Ansicht wurde von Neisser und Sachs (5), später von Bordet (6) und anderen angegriffen, aber erst durch die Arbeit von Wassermann und Bruck (7) vollkommen widerlegt. Die Verfasser stellten sich die Aufgabe zu prüfen, ob die beobachtete Hemmung der Hämolyse durch den Präzipitationsvorgang bedingt sei, oder ob hier ein selbständiger Vorgang der Komplementfixation vorliege, der beim Zusammentreffen von dem spezifischen Amboceptor mit seinem Antigen und Komplement zustande gekommen sei. Wäre der Vorgang durch Präzipitation bedingt, so hätte sich ein Parallelismus zwischen der Stärke der Komplementfixation und der Fähigkeit des Antigens zur Präzipitatbildung bemerkbar gemacht, wie es die Forscher auch erwartet hatten.

Um dies festzustellen verwendeten die Autoren zuerst das frische präzipitierende Antigen mit dem zugehörigen Immunserum bei ihren Versuchen und notierten sich die Stärke der eingetretenen Komplementfixation. Später stellten sie dieselben Versuche mit dem Antigen an, nachdem es seine Präzipitationsfähigkeit ganz verloren hatte, so daß sich beim Zusammenmischen des Antigens mit dem entsprechenden Immunserum keine Spur vom Niederschlag zeigte und sie keinen Unterschied in der Stärke der Komplementbindung beobachten konnten. Dadurch war der Beweis erbracht, daß die Komplementbindung und die Präzipitation zwei verschiedene Vorgänge sind.

Eine neue Anwendung fand die Methode der Komplementfixation bei Neisser und Sachs (5). Sie benutzten dieselbe zum Nachweis von Antigen und zur Erforschung seiner Natur. Daraus bildeten sie ein wichtiges Verfahren, mit

dem sie den forensischen Nachweis für die Herkunft des Blutes erbrachten. Dieses Verfahren wurde später von Schultze (8) und Friedberger (8) nachgeprüft und von ihnen völlig bestätigt.

Interessant ist auch die Heranziehung der Eiweißdiagnostik mittels der Komplementfixation von Bruck (9) für die Differenzierung verschiedener Tiere und Menschenrassen.

Einen sehr wichtigen Fortschritt in der Entwicklung der Komplementbindungsfrage brachte die neue von Wassermann und Bruck vorgeschlagene Methodik der Reaktion. Sie bestand in der Anwendung der Extrakte aus den Bakterienkulturen, als Antigen, statt der Suspensionen von Vollbakterien, wie es von Bordet und Gengou eingeführt worden war. Nach Wassermann (10) versprach die Anwendung dieser Methode große Vorteile. Durch Vorbehandlung der Tiere mit den Bakterienextrakten hoffte Wassermann das entsprechende Immunserum zu bekommen, mit dessen Hilfe man dann die kleinsten Mengen der gelösten Bakteriensubstanzen nachweisen konnte. Das wäre gewiß von großer Bedeutung für die Stellung der Diagnose der Infektionskrankheiten schon in den ersten Tagen der Erkrankung. Der große Vorteil, den diese Methode noch bot, war die Möglichkeit, die Extrakte auch von solchen Infektionserregern herzustellen, die noch nicht gezüchtet worden waren.

Diese Methode benutzten Wassermann und Bruck, um die diagnostische Bedeutung des Komplementbindungsverfahrens für klinische Zwecke zu erforschen.

Ihre erste Arbeit (11) in dieser Hinsicht war, die Wirkung des Tuberkulins auf den tuberkulös-erkrankten Körper zu studieren. Sie gingen von der Vermutung aus, daß in dem tuberkulösen Organe sich das Antituberkulin als

Reaktionsprodukt auf die vorhandenen Tuberkelbazillen und ihre Stoffe befinden sollte. Um den Antituberkulingehalt in den tuberkulösen Organen nachzuweisen, stellten die Verfasser die Versuche in der Weise an, daß sie das tuberkulöse Organextrakt mit dem Tuberkulin zusammenmischten, das Komplementserum dazu fügten und dieses Gemisch eine Stunde lang in den Brutschrank stellten. Nachdem sie das hämolytische System hinzugefügt und dasselbe zwei Stunden lang in den Brutschrank gestellt hatten, konnten sie bestimmte Resultate verzeichnen.

In ähnlicher Weise prüften sie auch die betreffenden tuberkulösen Organe auf das Vorhandensein des Tuberkulins hin, indem sie zu dem Organextrakt das Serum eines mit Tuberkelbazillenpräparaten vorbehandelten Tieres fügten. Da die Organextrakte, wie das Tuberkulin und die Sera an und für sich das Komplement zuweilen zu binden vermögen, so stellten die Forscher eine Reihe von Kontrollen mit diesem Material an. Sie machten ferner darauf aufmerksam, daß diese Kontrollen unerläßlich seien und daß man nur bei vollständiger Hämolyse dieser Kontrollen bei der Hemmung der Hämolyse in den untersuchten Fällen auf eine spezifische Bindung des Komplementes schließen dürfe.

Als sie bei ihren Untersuchungen auf den Amboceptor, wie auch auf das Antigen die Komplementbindung erhielten, schlossen sie daraus, daß in den tuberkulösen Organen das Tuberkulin und das Antituberkulin vorhanden seien. Auf Grund dieser Versuche erklärten die Forscher die Wirkung des Tuberkulins auf den tuberkulösen Körper in der Weise, daß „das Tuberkelbazillenpräparat durch seinen Antikörper (Antituberkulin) in das erkrankte Gewebe hineingezogen und bei diesem Vorgange die gewebseinschmelzenden Kräfte des Organismus an dieser Stelle konzentriert würden". —

Die Forscher setzten ihre Versuche mit den Seren der

tuberkulösen Kranken fort, aber sie konnten die Komplementbindung mit dem Tuberkulin nur bei denjenigen Kranken beobachten, die mit Tuberkulin längere Zeit vorbehandelt waren. Bei den nicht spezifisch behandelten Phthisikern, sogar bei sehr schweren Fällen, fiel die Reaktion stets negativ aus. Bald darauf publizierte Bruck (12) seine Beobachtungen über einen Fall von Miliartuberkulose, wo er das Tuberkulin und das Antituberkulin im Blute des Kranken nachwies. Auch bediente sich Bruck der Komplementbindungsmethode zur Prüfung der Natur des auf Tuberkulose verdächtigen pleuritischen Exsudates. Es gelang ihm durch den Nachweis von gelösten Tuberkelbazillenstoffen eine Diagnose zu stellen, welche auch später klinische Bestätigung fand. Auch in zwei Fällen von Meningitis cerebrospinales hat Bruck in der Lumbalflüssigkeit die gelösten Meningokokken durch das Meningokokkenimmunserum nachgewiesen. Erwähnenswert sind noch seine mit Brockenheimer vorgenommenen Untersuchungen bei den Streptokokkenerkrankungen. Die betreffenden Forscher suchten die gelösten Streptokokken im kreisenden Blute mit Hilfe der Komplementbindung nachzuweisen und in einigen Fällen von allgemeiner Sepsis, schweren Phlegmonen u. a. ist es ihnen auch gelungen.

Die Befunde von Wassermann und Bruck über die Tuberkulose wurden von einigen Autoren nachgeprüft und heftig angegriffen.

Weil und Nakajama (13) betonten die bekannte Tatsache, daß Tuberkulin allein schon antihämolytisch wirken könne, und sie wiesen darauf hin, daß Wassermann und Bruck mit dicht unterhemmenden Dosen von Tuberkulin gearbeitet hätten. Es wäre nach diesen Autoren möglich, daß die Hemmung der Hämolyse bei Wassermann'schen

Untersuchungen nicht durch spezifische Bindung bedingt war, sondern durch eingetretene Summierung der Tuberkulinmenge bis zur allein hemmenden Dosis.

Wassermann und Bruck (14) erklärten in ihrer weiteren Arbeit die Anschauung von Weil und Nakajama als absolut unzutreffend, da die kleinsten Mengen von 0,04 ccm Tuberkulin mit 0,05 ccm Serum schon Komplementbindung zeigten, indem das Tuberkulin allein in der Dosis von 0,1 ccm noch nicht hämolysehemmend wirken könne. Die Forscher betonten die Wichtigkeit der Innehaltung der von ihnen angegebenen quantitativen Verhältnisse der einzelnen angewandten Stoffe, sowie die gleichzeitige Anstellung der nötigen Kontrollversuche.

Die Nachprüfung, welche Morgenroth und Rabinowitsch (15) vorgenommen haben, sprach ebenfalls gegen die Angaben von Wassermann und Bruck. Weder der Nachweis von Antituberkulin bei den spezifisch vorbehandelten Patienten, noch deren Nachweis in den tuberkulösen Organextrakten war ihnen gelungen. Sie beobachteten eine beginnende Hemmung der Hämolyse schon bei der Anwendung sehr geringer Dosen (0,01 ccm) des Organextraktes und des Tuberkulins für sich allein und deshalb sind sie auch geneigt, sich die Verstärkung der Hämolyse beim Zusammenbringen vom Organextrakt und Tuberkulin als allein durch die einfache Addition zustande gekommen zu denken. Sie weisen auch darauf hin, daß sie eine Komplementbindung beim Zusammenmischen vom Extrakt aus der ganz normalen Lunge und dem Tuberkulin erhielten.

Die Bestätigung ihrer Versuche fanden Wassermann und Bruck bei Luedke (16), der von 13 mit Tuberkulin vorbehandelten Phthisikern 9mal die positive Reaktion erhielt. Aber auch er schreibt dieser Methode keinen prakti-

schen Wert zu, erstens wegen der Umständlichkeit ihres Verfahrens und zweitens deshalb, weil sich das Antituberkulin nur auf kurze Zeit nach der Tuberkulininjektion nachweisen läßt.

Bald darauf erschien die Arbeit von Dr. Wolf-Eisner und cand. med. Ascher (17) über die Ergebnisse der Komplementfixation bei Tuberkulose und anderen Infektionskrankheiten. Die Verfasser verwendeten bei ihren Versuchen das Antigen in der Form von 1. Alttuberkulin in verschiedenen Verdünnungen, 2. Neutuberkulin, 3. Bazillenemulsion, 4. Verreibungen der tuberkulösen Lunge in der Verdünnung 1:10 und 1:100. Diese verschiedenen Antigene haben sich als wesensgleich in ihren Wirkungen gezeigt. Die von ihnen angewandte Menge von Antigen war meistens 0,1 ccm. Die Mehrzahl der tuberkulösen Sera und auch diejenigen, welche mit Tuberkulin nicht vorbehandelt waren, zeigten einen positiven Reaktionsausfall. Aber höchst auffallend war es auch, daß die zur Kontrolle angewandten Seren nicht tuberkulöser, sondern an anderen Infektionen leidender Kranken, mit dem tuberkulösen Antigen eine komplette Bindungsreaktion ergaben. Das Serum von gesunden Menschen gab dagegen keine Reaktion. Daraus schlossen die Forscher, daß die Komplementbindung mit dem Tuberkulin zum Antigen keine spezifische Reaktion für diese Erkrankung darstelle, sondern vielleicht nur auf die bestehende Infektion im Organismus zurückzuführen sei.

Die Veröffentlichungen anderer Untersucher berichteten um dieselbe Zeit von zahlreichen Fehlerquellen, welche die spezifische Komplementbindung vortäuschen können.

Schon Wassermann und Bruck machten darauf aufmerksam, daß in größeren Dosen angewandte Organextrakte und Sera an sich allein, die Hämolyse hemmen könnten,

Ranzi (18) fand aber solche Hemmungen auch bei der Anwendung von ganz geringen Mengen von 0,05 ccm der Organextrakte, wie auch der Seren von normalen Menschen, Tumorkranken und Leichen. Axamit (19) konnte die Fixation des Komplementes bei den Bakterienextrakten aus Staphylokokken und Choleravibrionen ohne Serum beobachten, Bergmann und Keuthe (8) erhielten dieselbe Reaktion mit urämischem Blute, Neisser und Doering (8) bei den eitrigen und karzinomatösen Prozeßen.

Diese Beobachtungen wurden von Hirschfeld (20) angefochten, der manche, bei Autoren vorgekommene nicht spezifische Hemmungen der Hämolyse durch die ungenügende Stärke des hämolytischen Ambroceptors, sowie durch die Abweichung von der von Wassermann angegebenen Methode erklärt. So bemerkte er auch, daß Axamit zum Teil mit einem Amboceptorserum gearbeitet hatte, dessen Titer statt der erforderlichen Höhe von 0,001 nur 0,01 besaß. Auch Weil und Nakajama haben den schwächeren Amboceptor benutzt. Hirschfeld selbst folgte genau den Vorschriften von Wassermann und hat in 12 untersuchten Typhusfällen positive Reaktion bei vollkommener Hämolyse der Kontrollen erhalten. In zwei Fällen von Typhus, wo sich die Widal'sche Reaktion verzögerte, erhielt Hirschfeld mit der Komplementbindungsmethode die positive Reaktion früher, als mit der Agglutination.

Er faßt die Reaktion als streng spezifisch auf und betont, daß dieselbe gestatte, die Diagnose früher zu stellen, als die Agglutinationsprobe.

Im Wassermann'schen Laboratorium wurden gleichzeitig ausgedehnte Tierversuche von Dr. Leuchs (21) angestellt, um das Phänomen der Komplementfixation noch genauer in Bezug auf seine Spezifität und seinen diagnost-

ischen Wert bei Typhus und Paratyphus zu studieren. Eine Reihe von Kaninchen wurde mit verschiedenen Bakterienstämmen aus der Typhus-Coligruppe immunisiert. Aus den entsprechenden Kulturen wurden die Bakterienextrakte hergestellt. Die Versuchstechnik war die von Wassermann angegebene.

Parallel mit der Komplementbindungsmethode stellte Leuchs dieselben Versuche auch mit der Agglutinationsprobe und nach dem Pfeiffer'schen Verfahren an. Auf Grund seiner Untersuchungen kam Leuchs zu dem Schlusse, daß die Komplementbindungsmethode auch bei Typhus und Paratyphus sich als streng spezifisch bewährt habe. Er hält dieses Verfahren nicht nur für absolut zuverläßig, sondern auch für viel empfindlicher als andere angewandte Methoden.

Die Leuchs'schen Versuche fanden bald eine Nachprüfung von Moreschi (22), der aber zu der entgegengesetzten Meinung kam. Infolge der Ergebnisse seiner Versuche hält er die Methode für ungeeignet, sowohl zum Nachweis von kleineren Bakterienmengen, sowie auch für die Prüfung auf den Antikörpergehalt. Später wurden die Untersuchungen auf den Antikörpergehalt in drei Fällen von Typhusbazillenträgern von Schoene (23) angestellt, zweimal mit einem positiven Erfolg; einmal, wo der Typhus vor $10^1/_2$ Jahren vorlag, das zweite Mal, wo die Krankheit erst seit einigen Wochen überstanden war. Dagegen bei Menschen, die früher Typhus gehabt hatten, aber zur Zeit der Prüfung keine Bazillen ausschieden, fiel die Reaktion immer negativ aus. Auch Posner (24) unternahm eine Nachprüfung der Leuch'schen Angaben. Vom ihm wurden 6 Typhusseren untersucht, und zwar zwei Fälle mit positivem Erfolg, drei Fälle zeigten die partielle und ein Fall komplette Hämolyse.

Posner bezweifelt die klinische Brauchbarkeit der Komplementbindungsmethode für den Unterleibstyphus, erstens wegen ihres komplizierten Verfahrens und zweitens hauptsächlich, weil die Reaktion in einigen Fällen versagte, wo die Agglutinationsprobe positiv ausgefallen war.

Wassermann und Kolle (25) versuchten die Komplementbindungsmethode zu der quantitativen Bestimmung des Amboceptorgehaltes in dem Meningokokkenserum zu verwerten. Zu diesem Zwecke nahmen sie die konstanten Mengen von dem inaktivierten Immunserum des Pferdes und fügten fallende Mengen von dem Meningokokkenextrakt hinzu und erhielten auf diese Weise eine entsprechende Proportion in der Stärke der eingetretenen Hemmung der Hämolyse. Daraus zogen die Autoren den Rückschluß auf den Grad der Fixation des Komplementes und dementsprechend auf die Quantität der im Immunserum enthaltenen spezifischen Amboceptoren.

Diese Versuche scheinen den später von Wassermann ausgesprochenen Satz zu berechtigen, daß „man bei Verwendung von Bakterienextrakten absolut quantitativ verlaufende spezifische und diagnostisch in jeder Richtung zu verwertende Versuchsresultate erhält". - - Mehrere Forscher beteiligten sich an der Prüfung der Verhältnisse bei den verschiedensten Infektionskrankheiten mit Hilfe der Komplementbindungsmethode. Bruck (26), auch Müller und Oppenheimer (27) untersuchten die Seren der chronischen Gonorrhoe (Adnexerkrankungen, Iritis, Arthritis u. a.) auf das Vorhandensein der spezifischen Antistoffe und erreichten positize Resultate. Auch Vannod (28) konnte im Gonokokkenserum den Amboceptor nachweisen. Er machte übrigens auch eine interessante Beobachtung und zwar die, daß das Gonokokkenserum, welches seine ihm verwandten

Meningokokken agglutinierte, in der Komplementbindung streng spezifisch war und mit Meningokokken vollkommene Hämolyse zeigte. Auch bei Lepra hat Eitner (29) den Antikörpergehalt im Serum nachgewiesen. Als Antigen nahm er einen leprösen Gesichtstumor, aus dem er in der üblichen Weise Extrakt verarbeitet hatte. Bei der Anwendung dieses leprösen Extraktes erhielt Eitner mit dem leprösen Serum eine Bindung des Komplementes, indem alle Kontrollen, unter ihnen auch das Serum eines Syphilitikers, komplette Hämölyse ergaben.

Von Keller und Tomarkin (30) wurden Versuche angestellt, diese Methode auch bei Lyssa und Vaccine anzuwenden. Sie immunisierten zu diesem Zwecke Kaninchen mit dem Rückenmark eines an Lyssa gestorbenen Tieres. Als Antigen benutzten sie das Extrakt aus demselben Rückenmark. Sie konnten wohl die Hemmung der Hämolyse bei der Zusammenmischung von dem Immunserum mit dem entsprechenden Antigen beobachten, aber ebenso starke Hemmung erhielten sie, wenn sie statt des spezifischen, das normale Extrakt aus dem Rückenmark eines gesunden Tieres nahmen. Aehnliche Resultate erhielten sie auch bei der Vaccine. Friedberger (31) neigt ebenfalls zu der Anschauung von Keller und Tomarkin, daß die Komplementbindungsmethode bei Lyssa sich als unbrauchbar erwiesen habe.

Schon Anfang des Jahres 1906 erschien die erste Abhandlung von Wassermann, Neisser und Bruck (32) über die Anwendung der Komplementbindungsmethode für die Serodiagnostik der Syphilis. Diese Arbeit erregte allgemeines Aufsehen; sie zog eine umfangreiche Literatur nach sich, bewirkte zahlreiche Nachprüfungen und verdrängte bald alle anderen Anwendungen des Komplement-

bindungsverfahrens. In dieser Veröffentlichung haben die Forscher über ihre Versuche mit den Affen berichtet. Es wurden von ihnen Affen mit verschiedenem menschlichen, syphilitischen Material infiziert und nach der erfolgten Infektion, ungefähr nach 8 Wochen getötet. Aus den syphilitischen Organen, vorzugsweise aus den inneren Organen hereditär-luetischer Foeten, ebenso wie aus den Organen der syphilitischen Affen wurden die Extrakte in der folgenden Weise hergestellt: Die Organteile wurden möglichst frisch und steril fein zerkleinert, dann mit $^1/_2$% karbolhaltiger physiologischer Kochsalzlösung zusammengebracht so, daß auf ein Teil Gewebsmasse vier Teile Flüßigkeit kamen. Dann wurde der gesamte Brei 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur geschüttelt und dann so lange zentrifugiert bis das Extrakt von festen Bestandteilen frei und absolut klar war. Bei der Mischung der festgestellten Mengen des luetischen Serums mit dem entsprechenden Extrakte, trat bei zugefügtem Komplementserum die Fixation des letzteren ein, was mit Hilfe des hämolytischen Systems ersichtlich wurde.

Die Affen, die in ähnlicher Weise mit dem Blute und den Organextrakten nicht syphilitischer Menschen vorbehandelt waren, ergaben diese Reaktion nicht. Auch bei der Mischung von luetischen Affenseren mit den Körpersubstanzen nicht syphilistischer Menschen fiel die Reaktion stets negativ aus. Auf Grund dieser Versuche kamen die Verfasser zu den folgenden Schlüssen, daß: „1. in den hergestellten Affenimmunserum Antikörper gegen spezifische syphilitische Substanzen und 2. in den untersuchten Extrakten diese syphilitischen Stoffe selbst sich befinden". —

Bald nach dieser Arbeit veröffentlichten Wassermann,

Neisser, Bruck und Schucht (33) sehr ausführliche Berichte über ihre Versuchsanordnung mit den syphilitischen Affen mit einem Hinweis auf die zahlreichen Fehlerquellen und mit genauer Darlegung ihrer Methodik, auf die ich noch weiter zu sprechen kommen werde.

Um den früheren Einwand der Summierung der komplementbindenden Substanzen im Sinne von Weil und Nakajama zu entkräften, stellten die Forscher einige Versuche an, bei welchen sie das Serum und das Antigen in Mengen anwandten, die bei dem ersteren fünffach, bei dem letzteren fünfzigfach unter der allein hemmenden Dosis dieser Stoffe vorlagen. Auch in diesen Fällen konnten sie eine völlige Hemmung der Hämolyse beobachten.

Um nachzuweisen, daß bei dieser Reaktion nicht eine Täuschung der Hämolysenhemmungen durch nicht spezifische Substanzen vorliege, und um die Spezifizität der komplementbindenden Stoffe zu beweisen, stellten die Forscher den folgenden Versuch an. Zuerst brachten sie das luetische Serum mit dem frischen spezifischen Antigen zusammen und erhielten die Bindung des Komplementes. Dann kochten sie das luetische Extrakt und stellten denselben Versuch nur mit dem abgekochten Antigen an — und die Reaktion verwandelte sich in eine negative. Da es schon früher von Neisser und Sachs bewiesen war, daß die spezifischen Antigene im Gegensatz zu den nicht spezifischen durch Hitze zerstörbar sind, so glauben die Autoren der Spezifizität der komplementbindenden Substanzen dadurch bewiesen zu haben. Sie drücken sich in dieser Arbeit in folgender Weise über das Wesen der Reaktion aus: „Nach alledem handelt es sich also bei der beschriebenen Reaktion um einen echten Bindungsvorgang zwischen spezifischem Antigen und seinem zugehörigen Antikörper im Sinne Ehrlich's".

— Darauf berichteten die Forscher über ihre Untersuchungen der menschlichen Seren in allen Stadien der Syphilis, wo sie aber bei 257 untersuchten Fällen nur 49 positive und 208 negative Ergebnisse zu verzeichnen hatten. Solch' ungünstige Resultate haben die Autoren dadurch zu erklären versucht, daß sie stets auf den Antikörpergehalt und nicht auf das Vorhandensein des Antigens geprüft haben.

In der nächsterschienenen Abhandlung (34) konnten diese Autoren wieder über eine große Zahl von Blutuntersuchungen syphilitischer Menschen berichten. Es wurden von ihnen 163 manifeste und 99 latente Syphilisfälle untersucht. Dieses Mal erhielten sie viel bessere Resultate: von der manifesten Syphilis reagierten 75,5 % positiv, bei der latenten 50%. Zahlreich vorgenommene Kontrollen mit dem Blutserum nicht syphilitischer Menschen ergaben stets komplette Hämolyse. Neisser (35) berichtete über diese Versuche auf dem neunten Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und sprach seine Ueberzeugung aus, daß diese Reaktion die Möglichkeit geben werde „eine Scheidung zwischen latenten und geheilten Fällen zu machen". — Er betonte, daß der Nachweis von Antikörpern in dem untersuchten Serum mit Sicherheit die Diagnose auf Syphilis zu stellen erlaube, aber dadurch sei es jetzt noch nicht entschieden, ob syphilitische Infektion zur Zeit bestehe oder vorangegangen sei. Neisser meinte ferner, daß ihre Untersuchungen auf das Vorhandensein des Antigens in den Extrakten der roten Blutkörperchen infizierter Menschen insofern eine diagnostische Bedeutung haben könnten, da sie auf ein noch bestehende Virus im Organismus der Kranken zu deuten schienen. Aber ein negativer Ausfall der Reaktion beweise nicht, daß der untersuchte Mensch frei von syphilitischer Infektion sei. Neisser wies ferner auf die Tatsache hin,

das bei den oft massenhaft vorhandenen Spirochaeten zuweilen kein Antigen im Blute sich nachweisen ließe, dagegen in anderen Fällen, wo keine Spirochaeten zu finden seien, wäre das Antigen im Blute nachweisbar. Eine Erklärung für diesen Befund konnte Neisser nicht geben.

Diese sogenannte Wassermann'sche Seroreaktion wurde von mehreren Forschern nachgeprüft.

Die nächste Zeit brachte dann auch die Bestätigung dieser Befunde. So erschien bald nach der ersten Abhandlung von den Begründern dieser Reaktion die Publikation von Detre (36), in der er über seine Resultate bei der Komplementbindungsreaktion mit menschlichen syphilitischen Seren berichtete. Er bediente sich als Antigen der Emulsion aus dem luetischen Pankreas, der Leber und den breiten Kondylomen, sowie auch des Tonsillensekretes eines an Angina luetica leidenden Kranken. Seine Versuche erstreckten sich nur auf 6 luetische Seren, von denen nur 2 Fälle den Gehalt an den luetischen Antistoffen zeigten, dagegen reagierten sämtliche Gewebe, die er zur Reaktion angewandt hatte, positiv auf die Prüfung des Antigengehaltes.

Danach erschien die Arbeit von Wassermann und Plaut (37), die eine Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit bei der progressiven Paralyse auf den Gehalt derselben an den syphilitischen Antistoffen vorgenommen haben. Im großen Prozentsatz waren ihre Resultate positiv: so erhielten sie von 41 untersuchten Fällen 32 mal eine positive Reaktion, in vier Fällen eine zweifelhafte und nur in fünf Fällen eine negative. Ihre Kontrollen, die von 19 normalen Menschen stammten, reagierten stets negativ.

Die Nachprüfung der Untersuchungen bei der progressiven Paralyse auf das Komplementbindungsvermögen

der Cerebrospinalflüssigkeit mit dem luetischen Antigen wurde bald von Marie und Levaditi in 39 Fällen vorgenommen und zwar meistens mit positivem Erfolg. Marie und Levaditi (39) haben auch die Cerebrospinalflüssigkeit von 9 Tabeskranken untersucht und 6 mal die Komplementfixation gefunden.

Im Gegensatz zu diesen positiven Ergebnissen wurden schon sehr früh Stimmen hörbar, die sich dieser Reaktion gegenüber sehr reserviert verhielten.

So berichtete Volk (40) über seine Arbeiten mit Kraus, in denen sie stark hemmende Eigenschaften auch in den normalen Seren und Geweben beobachtet haben. Sie erhielten die Hemmung der Hämylose bei der Anwendung von Extrakten aus den Primäraffekten Syphilitiker, nicht nur mit dem syphilitischen Serum, sondern auch mit dem normalen und schon in sehr geringer Dosis von 0,1—0,05 ccm.

Bald veröffentlichten Müller, Landsteiner und Pötzl (41) ihre Beobachtungen über positive Komplementbindungsreaktion bei Anwendung einfacher Extrakte aus den Spitzenkondylomen statt des luetischen Antigens. Sie bezweifelten deshalb die Spezifizität der Reaktion.

Auch Weygandt (42) erhielt eine positive Reaktion bei Tabes, indem er als Antigen das Extrakt aus der normalen Milz anwandte.

Marie und Levaditi (43) erhielten ebenfalls Hemmungen der Hämolyse in ihren Untersuchungen, bei welchen sie paralytisches Serum und verschiedenes nicht syphilitisches Gewebsmaterial als Antigen anwandten. Aber dabei haben sie auch nachgewiesen, daß die Geistes- und Nervenkranken mit diesem nicht syphilitischen Antigen nie die Bindung des Komplementes ergaben.

Bald darauf folgte die Arbeit von Weil (44), der das Antigen aus Tumorgewebe hergestellt hatte. Auch mit diesem Antigen erhielt Weil eine positive Reaktion mit den syphilitischen Seren. Deshalb verwirft er die Spezifizität der Reaktion und faßt dieselbe als eine Art Präzipitationsvorgang auf, der dadurch zustande kommt, daß gelöste Gewebsstoffe gemischt mit Blutserum das Komplement absorbieren. Die Tatsache, daß diese Komplementabsorption nur in den luetischen Seren bis dahin beobachtet wurde, will er durch die andere Beschaffenheit des Blutes bei Syphilis erklären. Weil spricht auch gegen die Meinung von Wassermann und Bruck, die in der Zerstörbarkeit des Antigens durch Hitze einen Beweis für dessen Spezifizität sehen wollten. Nach Weil beweist diese Tatsache nichts zu Gunsten der spezifischen Natur des Antigens, da sie auch bei der Anwendung des Gewebseiweißes beobachtet werden kann. In ihrer zweiten Arbeit sprechen Weil und Braun (45) noch ausführlicher über die Natur der Antikörper, die bei Syphilis, Tabes und Paralyse gefunden werden. Sie betonen, daß luetische Erkrankungen gewöhnlich mit einer starken Zerstörung des Gewebes Hand in Hand gehen. Die freigewordenen und veränderten Eiweißkörper könnten, nach diesen Autoren, in das Blut gelangen, resorbiert werden und dort die Entstehung der Autoantikörper bedingen. Nach ihrer Meinung ist diese Reaktion nichts anderes als ein Bindungsvorgang, der aber an sich nichts Spezifisches hat. Weil und Braun erwarten voraussichtlich dieselben Vorgänge bei den anderen Erkrankungen, die gewöhnlich mit schwerem Gewebszerfall und Resorption verlaufen. Am Schlusse ihrer Arbeit äußern sie sich über die Wassermann'sche Reaktion in folgender Weise: — „Der Wassermann-Bruck'schen Reaktion bei Lues, Tabes und Paralyse

fehlt im Bezug auf das Antigen und dementsprechend auch im Bezug auf den Antikörper jede Spezifizität.“ —

Michaelis (46) prüfte das Verhältnis des Extraktes aus der normalen Leber zu den syphilitischen Seren, und konnte auch die Hemmungen der Hämolyse beobachten. Nach ihm besteht der Unterschied in der Anwendung des luetischen oder des normalen Leberextraktes nur in der Stärke der eingtretenen Reaktion. Mit dem luetischen Antigen erhält man in der Regel deutlichere Resultate. Dieser Unterschied erweckt in ihm auch Zweifel an dem Vorhandensein eines spezifischen Antikörpers gegen den Syphiliserreger oder seine Gifte in den luetischen Seren. Auch Landsteiner, Müller und Pötzl (47) stellten als brauchbares Antigen die Extrakte aus den normalen tierischen Organen her, wie z. B. aus dem Herzen des Meerschweinchens. Sie haben auch eine positive Wassermann'sche Reaktion erhalten bei der Zusammenmischung von Extrakten aus normalen Meerschweinchenherzen mit dem Serum eines Kaninchens, nachdem dasselbe mit Trypanosoma geimpft worden war. Vor der Infektion reagierte das Kaninchen nicht.

Alle diese neuen Tatsachen haben die theoretische Grundlage der Wassermann'schen Reaktion erschüttert. Es war klar, daß keine Spezifizität im biologischen Sinne hier vorliegen konnte, da die luetischen Seren sowohl mit normalen, als auch mit anderen pathologischen, nicht syphilitischen Gewebsextrakten reagierten.

Auch Wassermann und seine Mitarbeiter änderten ihre ursprüngliche Auffassung des Wesens der Reaktion. So meinte jetzt Wassermann (48), „daß es sich bei dieser Reaktion um ein luetisches, d. h. um ein mit dem luetischen Prozeß in irgend einem Zusammenhange stehendes Antigen handle, zu dem im Serum von Syphilitischen ein nach unserer

bisherigen Nomenklatur als Antikörper, oder noch allgemeiner, als ein reagierend zu bezeichnender Stoff vorhanden ist.“ —

Wassermann betonte aber die klinische Spezifizität und den klinischen Wert der Reaktion. Bei seinen zahlreichen Versuchen hatte er nie eine Hemmung mit dem normalen frischen Extrakt beobachtet, wohl aber mit dem, welches längere Zeit gestanden hatte.

So ging allmählich die Aenderung in der theoretischen Auffassung der Reaktion vor sich, aber ihre klinische Bedeutung wurde trotzdem von mehreren Forschern hervorgehoben und bestätigt. Eine zeitlang beschäftigten sich die Forscher nicht mehr mit der Frage des Wesens der Raktion, sondern sie suchten eine möglichst große Zahl von untersuchten Fällen aufzustellen.

Citron (49) stellte eine große Reihe von Blutuntersuchungen der Tabiker, Tabesverdächtigen und der Paralytiker, sowie bei solchen an, die Lues in der Anamnese hatten, und bei denjenigen, die Infektion negierten, aber andere Merkmale der Krankheit aufwiesen und endlich noch bei solchen, die klinisch und anamnestisch als Luesfreie angenommen worden waren. Er stellte die Untersuchung der Seren von Kranken in den Vordergrund, doch auch parallel mit ihnen eine Anzahl von Versuchen mit der Cerebrospinalflüssigkeit, und dabei konnte er feststellen, daß die Resultate der Untersuchungen der ersteren den letzteren überlegen waren. Im ganzen hatte er 80 Krankenseren untersucht, 36 nicht luetisch-infizierter, stets mit negativem Resultat und in den anderen 44 mit Luesinfektion zusammenhängenden Fällen fiel die Reaktion in 77,5% positiv aus. Er konnte auch einen gewissen Zusammenhang des negativen Ausfalls der Reaktion mit der vorangegangenen spezifischen Behandlung konstatieren. Die unbehandelten Fälle gaben einen

größeren Prozentsatz und eine intensivere Komplementbindungsreaktion als die, welche eine gründliche, mehrmals wiederholte Quecksilberkur durchgemacht hatten. Citron schreibt der Methode eine große Bedeutung als differentialdiagnostisches Hilfsmittel zu.

In seiner zweiten Publikation berichtete Citron (50) über seine weiteren Versuche, bei denen 150 Nichtluetiker immer negativ reagierten, 108 Syphilitiker und Syphilisverdächtige in 74 % positiven Ausfall der Reaktion zeigten und bei 43 Tabikern und Paralytikern fiel die Reaktion in in 79 % positiv aus. Auch M. Wassermann und Meier (51) betonen die klinische Verwertung der Serumreaktion. Sie berichten über 39 Fälle, wo Lues nicht klinisch festzustellen war und deswegen die Untersuchung mittelst der Komplementfixation besonders wichtig erschien. In 27 Fällen erhielten sie positive Resultate. Es ist ihnen auch gelungen, den Nachweis von syphilitischen Antikörpern in der Milch der Wöchnerinnen zu erbringen, ebenso in einem Falle bei einem 14tägigen Säugling mit sicherem Lues congenita. Plaut (52) setzte weiterhin seine Arbeit mit der Spinalflüssigkeit der Paralytiker fort und berichtete über seine Ergebnisse. Bei 44 Paralytikern bekam er nur einmal ein negatives Resultat, zwei undeutliche und alle übrigen reagierten positiv. Viel ungünstigere Resultate wurden bei den Untersuchungen von Lues cerebri erzielt. Plaut hat eine Reihe von Versuchen bei Lues cerebri angestellt und stets mit negativem Erfolge. Auch die Untersuchungen von Lues cerebri von Marie und Levaditi, sowie die von Morgenroth und Stertz und mehreren anderen Forschern waren negativ.

Von den anderen Veröffentlichungen über die klinische Leistungsfähigkeit der Reaktion sei noch erwähnt die von

Karewsky (53). Er hebt den Wert der Wassermann'schen Syphilisreaktion für die chirurgische Differentialdiagnose hervor. Er betonte ferner, die schon mehrmals ausgesprochene Meinung, daß der negative Ausfall der Reaktion an und für sich keine Bedeutung habe, daß er jedoch in dem differential-diagnostischen Sinne insofern eine Verwendung finden könne, indem er zweifelhafte, luesverdächtige Prozesse in anderer Weise zu klären helfe. Der positive Ausfall dagegen zeigt schneller und sicherer als alle anderen angewandten Methoden, ob luetische Infektion bestanden hat oder besteht. Das hat für den Chirurgen einen großen Wert, der dadurch noch erhöht wird, daß die Reaktion oft da positiv ausfallen kann, wo sich keine klinischen Symptome für Lues zeigen.

Auch Hans Muehsam (54) und Kroner (55) bejahen infolge ihrer Untersuchungen die klinische Spezifizität der Reaktion und ihrer Wichtigkeit für die Stellung der Diagnose in zweifelhaften Fällen. Kroner bemerkt noch, daß bei negativem Ausfall eines suspekten Falles die Untersuchung mehrmals stattfinden solle. Er hat es manchmal beobachtet, daß ein zuerst negativer Fall bei der Wiederholung der Reaktion ein positives Resultat ergab. Dieselbe Meinung hat auch Muehsam. Er betont die in der Literatur veröffentlichte Beobachtung über das periodische Zu- und Abnehmen der komplementbindenden Substanzen bei Affen und vermutet, daß dieselbe Erscheinung auch beim Menschen auftreten könnte. Deshalb soll bei negativer Reaktion die Untersuchung mehrmals wiederholt werden. Fischer (56) sucht die Frage zu beantworten, in welchem Stadium der Erkrankung es möglich ist, mittels der Komplementfixationsmethode die Diagnose zu stellen. Seine Versuche führten ihn zu dem Schlusse, daß überhaupt vor Ablauf von 7—8

Wochen nach der entstandenen Infektion die Reaktion nicht erfolgen könne. Er betont ferner, daß die positive Reaktion nur eine konstitutionelle Diagnose erlaube, sie beweise aber durchaus nicht, daß die bestehenden pathologischen Veränderungen in irgend einem Organe syphilitischer Natur seien.

Zahlreiche interessante Versuche an Affen wurden von Bruck und Stern (57) vorgenommen. Die Forscher haben die Seren von syphilitischen Affen quantitativ auf den Antikörpergehalt auszutitrieren versucht. Da der Titer des mit Phenol versetzten und auf Eis aufbewahrten Serums lange Zeit konstant bleiben kann, so wurde es ihnen möglich, durch den Vergleich des Standarserums mit dem fraglichen Serum dasselbe zu titiren. Ihre Versuche haben gezeigt, daß die Tiere, welche schon luetisch waren, durch die neue Infektion eine Steigerung des Antikörpergehaltes aufwiesen. Sie konnten auch bald nach dem Primäraffekt eine Steigerung des Antikörpergehaltes nachweisen, darauf folgte ein abwechselndes Steigen und Fallen des Titers. Im allgemeinen haben die Forscher den höheren Titer bei solchen Tieren gefunden, die vor längerer Zeit (1—2 Jahren) infiziert worden waren. Häufig beobachteten sie auch eine Zunahme der Antikörper im Affenserum dicht vor dem Erscheinen des Primäraffektes. Diese Tatsache erklären die Forscher durch eine bereits erfolgte Generalisation des Virus die im Körper zustande gekommen ist.

Durch Einverleibung der luetischen Extrakte konnten die Verfasser auch bei gesunden Tieren das Auftreten der Antikörper hervorrufen, ohne daß die Tiere dadurch infiziert wurden. Der Titer konnte aber nur bis zu einer begrenzten Höhe getrieben werden, über die hinaus keine Zunahme des Antikörpergehaltes mehr zu erzielen war. Ferner studierten diese Autoren die Wirkung des Antikörpergehaltes auf das

luetische Virus. Zu diesem Zwecke infizierten sie die gesunden Tiere, die durch Vorbehandlung einen hohen Titer der Antikörper in ihrem Serum aufwiesen, und die Affen erkrankten stets an Syphilis. Dann führten die Forscher den Tieren zugleich das Virus und die Antikörper in ihren Körper ein, das Resultat war das gleiche. Endlich brachten sie das Virus mit den luetischen Antistoffen und mit dem normalen Affenserum in vitro zusammen, liessen es eine Stunde lang in dem Brutschrank stehen, und impften dann dies den Tieren ein. Die Impfung erzeugte immer einen typischen Primäraffekt. Daraus schlossen die Autoren, daß die im Blute vorhandenen Antikörper keine Wirkung auf das luetische Virus auszuüben vermögen. Im Laufe ihrer Versuche haben die Forscher auch zweimal die positive Reaktion bei der Anwendung von normalen Extrakten beobachtet, ebenso bei den Seren der gesünderen, niederen Affen. Auf Grund ihrer Untersuchungen erkennen Bruck und Stern die spezifische Bedeutung der Wassermann'schen Reaktion an. Ihre Auffassung der die Reaktion bedingenden Stoffe ist folgende: Das Antigen habe keine direkte Beziehung zu den Syphiliserregern, sondern es stelle irgend eine bisher unbekannte Substanz dar, die schon normalerweise im Organismus in geringen Mengen vorhanden sei. Diese Substanz erfährt unter dem Einflusse der Syphiliserreger eine Steigerung, die dann eine Veranlassung zur Bildung der Antikörper im syphilitischen Körper gibt.

Große Bedeutung für ein näheres Verständnis, resp. eine Aufklärung des Wesens der Wassermann'schen Reaktion ist den Arbeiten von Landsteiner, Müller und Poetzl (58), sowie den fast gleichzeitig erschienenen Arbeiten von Meier und Porges (59) zuzuschreiben. Diese Autoren haben die alkoholischen Extrakte aus den syphilitischen, wie auch aus

den normalen tierischen und menschlichen Geweben hergestellt und diese Extrakte mit Erfolg zur Anstellung der Reaktion verwendet.

Diese Alkohollöslichkeit der komplementbindenden Stoffe zeigte, daß dieselben zu den Fetten oder fettähnlichen Substanzen, den Lipoiden gehören müssen.

Bald wurden die Versuche veröffentlicht, in denen die alkoholischen Extrakte durch chemische Präparate ersetzt wurden. Auf diese Weise erhielten Porges und Meier (60) die Komplementbindung bei den luetischen Seren mit dem Lecithin, Levaditi (61) bei der Anwendung von gallensauren Salzen, Sachs und Altmann (62) mit oleinsaurem Natron usw. Altmann konnte in 72 % der syphilitischen Seren eine Komplementbindung mit verschiedenen Seifen erzielen, mehrere beigefügte Kontrollen ergaben keine Hemmung der Hämolyse. Sachs und Altmann (63) haben auch den Einfluß der alkalischen oder der sauren Reaktion für das Auftreten der Komplementbindung beobachtet. Sie konnten die positive Reaktion völlig oder teils durch Zusatz von Natronlauge zu dem Gesamtgemische schon in der Verdünnung 1:800 bis 1:3200 aufheben. Dagegen gelang es ihnen, durch Zusatz von Salzsäure bei den nicht reagierenden Seren der Syphilitiker einen positiven Ausfall der Reaktion zu erzielen.

Bei 11 luetischen Seren, die negativ reagiert hatten, konnten sie 7mal durch einen Zusatz von 1/1000 bis 1/2000 ccm Salzsäure die Hämolyse ganz oder teilweise aufheben. Es muß bemerkt werden, daß die Salzsäure für sich allein in den angewandten Verdünnungen durchaus nicht antihämolytisch wirkte.

Pr. Beneke (64) will das Auftreten der Wassermann'schen Reaktion mehr der Wirkung der Seifen, als den

Lipoidsubstanzen zuschreiben. Er betont, daß die luetische Foetalleber sehr reich an Seifen ist, weil sich um die zahlreich vorhandenen Fetttröpfchen eine Seifenmembran bildet, was Beneke als Ausdruck der Maceration auffaßt, und was bei den Fettlebern anderer Herkunft nicht nachzuweisen ist.

Auch Well und Braun (65) bezweifeln die lipoide Natur der komplementfixationsbedingenden Stoffe. Um ihre Ansicht zu bestätigen, haben sie das luetische und nicht luetische Leberextrakt mit Petroleumäther geschüttelt und nachdem sie sich überzeugt haben, daß die Lipoidsubstanzen nicht mehr vorhanden waren, stellten sie die Versuche mit ihren angeblich lipoidfreien Extrakten an. Sie sahen keine Differenz in der Stärke der eingetretenen Reaktion und deshalb kamen sie zu der Ansicht, daß nicht allein die Lipoiden diese Reaktion bedingen, sondern daß dabei auch Eiweißkörper von Bedeutung sein müssen.

Nachprüfungen dieser Angaben sind in der Literatur noch nicht bekannt.

Unter Berücksichtigung dieser neuen Tatsachen, modifizierte Wassermann (48) seine Auffassung der Reaktion. Er nimmt jetzt an, daß die positive Reaktion vielleicht nur dadurch zustande kommt, daß das syphilitische Serum mit einigen Lipoidsubstanzen Bindungen gibt. Es konnte nach seiner Meinung bei diesem Vorgange sich um ein allgemeines, physikalisch-chemisches Phänomen handeln, das in dem Eintreten der Verbindung zwischen zwei kolloidalen Molekülen besteht, die aber verschiedenartig sind und in keinem spezifischen Verhältnis zueinander stehen.

Mehr Wert legt Wassermann auf die praktischen Resultate, die ihn zu der festen Ueberzeugung geführt haben, daß „die Seroreaktion auf Syphilis tatsächlich eine zuverlässige, neue, wertvolle Methode für die Klinik und für die

Praktiker darstellt". Der klinische Wert und die klinische Spezifität der Reaktion wurden im Laufe der Zeit von mehreren Forschern bewiesen und als sichere Tatsache angenommen.

So spricht sich Fleischmann (66) auf Grund seiner 280 Untersuchungen entschieden zu Gunsten der klinischen Spezifizität der Reaktion aus. Seine Kontrollfälle (38) von Meningitis tuberculose, Typhus, Pneumonie, Carcinome fielen stets negativ aus. Er meint also, daß die Wassermann'sche Reaktion, trotz der Unsicherheit ihrer theoretischen Grundlage, die ausgedehnteste kliniche Anwendung finden sollte. Besonders wichtig ist sie in den Fällen, bei denen ein Verdacht auf Syphilis besteht, aber wo die klinischen Symptome oder die Anamnese versagen.

Auch Müller (67) berichtete aus der Finger'schen Klinik über seine zahlreichen Untersuchungen, die sich etwa auf 1100 Fälle erstreckten. Die Hälfte der Untersuchungen bezog sich auf die nicht syphilitischen Fälle und sie hatten ein ausnahmslos negatives Ergebnis. Dagegen ergab die manifeste Lues die positive Reaktion in sehr hohem Prozentsatze, da von 197 Fällen nur 4 sicher negativ reagierten und 6 schwache Hemmungen zeigten. Den höchsten Prozentsatz positiver Reaktionen bekam Müller bei den ersten Exanthemen und frischen Rezidiven und den geringsten bei den älteren Primäraffekten. Er untersuchte auch die Seren von Müttern, die mehrmals abortiert hatten und deren Männer sicher luetisch waren, doch fand er nur in einzelnen Fällen eine positive Reaktion, wie auch bei den Kindern, deren Mütter syphilitisch waren. Etwas andere Resultate im Bezug auf die hereditäre Lues erhielten Knöpfelmacher und Lehndorff (68). Sie haben das Komplementbindungsvermögen des Serums von 20 Müttern

hereditär-luetischer Säuglinge geprüft. 14 von ihnen hatten niemals Erscheinungen von Syphilis gehabt und doch reagierten sie positiv in 11 Fällen. Die übrigen 6 Frauen hatten Lues durchgemacht und ergaben auch eine Hemmung der Hämolyse. Daraus schlossen die Autoren, daß das Serum von angeblich gesunden Müttern hereditär-luetischer Säuglinge sich ähnlich wie das Serum der syphilitisch Infizierten verhält.

Lesser (69) erkennt ebenfalls die klinische Wichtigkeit der Wassermann'schen Reaktion an. Der positive Ausfall der Reaktion zeigt, nach ihm, mit Sicherheit einen bestehenden syphilitischen Prozeß an, die negative Reaktion dagegen beweist nicht, daß die Syphilitis ausgeheilt ist. Tabes und Paralyse sind als besonderes Stadium der Syphilis, als quartär-syphilitische Erkrankung zu betrachten. Die Quecksilberbehandlung scheint die Serumreaktion in der Weise zu beeinflussen, daß sie negativ ausfällt, was übrigens schon früher Citron betont hat. Die Bestätigung der Reaktion im Bezug auf Spezifität geschah auch durch Blaschko (70). Er bekam in der Initialperiode der Infektion 90%, in dem floriden Stadium 98% positive Reaktion. Dann sank der Prozentsatz ein wenig, um wieder mit dem Rezidiveruption zu steigen. Latente Spätlues fiel beinahe über die Hälfte aller Fälle positiv aus. Im ganzen wurden von ihm 270 Fälle untersucht.

Die Komplementbindungsmethode wurde auch als Hilfsmittel bei den pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Pick und Proskauer (71) angewendet. Diese Forscher betonen ihre Bedeutung für die Entscheidung der Beziehungen zwischen der Syphilis und manchen Erkrankungen noch zweifelhafter Natur, wie Periarteriitis, Banti'sche Krankheit u. a. Trotz des Versagens der Reaktion in manchen Fällen, sehen die Verfasser auf Grund ihrer Leichenuntersuchungen

in dieser Methode eine wertvolle Ergänzung der anderen Untersuchungsmittel. Auch Fränkel und Much (72) benutzten diese Methode am Sektionstische und besonders in den Fällen, wo die Diagnose unsicher war. Hauptsächlich wurden von ihnen drei Krankheiten untertucht: 1. Aortitis, 2. Orchitis fibrosa, 3. strikturierendes Mastdarmgeschwür. Bei allen untersuchten Fällen von Aortitis (6) fiel die Reaktion positiv aus, dagegen bei Orchitis fibrosa erhielten die Forscher negative Reaktion. Sie betonen den Wert solcher Untersuchungen, die in pathologisch-anatomischen Instituten stattfinden, wo die Reaktion durch die anatomische Untersuchung kontrolliert werden kann.

Blumenthal und Wille (73) unternahmen eine gleichzeitige Untersuchung von Urin und Serum bei 50 Fällen, von denen 41 sicher luetisch waren. 31 Fälle ergaben übereinstimmend ein positives Resultat im Harn und im Serum. 9 Kontrollen fielen negativ aus. Wie weit die die Wassermann'sche Reaktion verursachenden Stoffe in anderen Körperflüssigkeiten auftreten, ist bis jetzt nur für die Milch festgestellt worden.

Zwischen diesen bestätigenden Beobachtungen erschien die Abhandlung von Much und Eichelberg (74), die mit dem wässrigen Luesextrakt die Komplementbindung bei 40% aller von ihnen untersuchten Scharlachkranken erzielten. Bei diesen Fällen war von der hereditären Lues entweder nichts bekannt oder meistens sicher ausgeschlossen. Im ganzen wurde das Serum von 25 Kindern untersucht und bei 10 trat die Hemmung der Hämolyse ein. Diese Arbeit lenkte die Aufmerksamkeit auf die Blutuntersuchungen bei Scharlach und rief ferner Nachprüfungen in dieser Richtung hervor. Diese Untersuchung wurde von mehreren Forschern wiederholt und konnte meistens nicht bestätigt werden.

So berichtete Höhne (75), daß mit seinen Versuchen schon über 180 Scharlachseren untersucht sind, und nur in einem Falle konnte man eine schwache Hemmung der Hämolyse beobachten, alle anderen vielen stets negativ aus. Er kommt zu dem Schlusse, daß das Ueberstehen einer Scharlachkrankheit die große Bedeutung der Wassermann'schen Reaktion und die Deutung der erhaltenen Resultate in keiner Weise zu beeinträchtigen vermöge.

Vielleicht könnte die Beobachtung von Seligmann und Klopstock (76) auf das Auftreten der Hämolysenhemmung bei Scharlach ein Licht werfen. Diese Autoren haben mit dem alkoholischen Extrakt aus dem normalen Menschenherzen nach den Vorschriften von Michaelis gearbeitet. Ihre ersten Versuche mit dem frischen Antigen erstreckten sich auf 13 Scharlachfälle, und zwar mit einem stets negativen Resultate. Weitere Versuche konnten sie erst nach einem Monat fortsetzen, und da erhielten sie in 3 Scharlachfällen eine schwach positive Reaktion und noch in weiteren 13 Fällen komplette Hemmung der Hämolyse.

Von 8 zur Kontrolle untersuchten Normalseren enthielten sie dreimal eine positive Reaktion. Sie erklärten ihre Versuche durch das Schlechtwerden des Antigens und warnten vor ähnlichen Fehlerquellen, indem sie betonten, daß die gewöhnlich aufgestellten Kontrollen mit nur einem Normalserum nicht genügten.

Zeissler (77) dagegen meint, daß die Resultate von Klopstock und Seligmann nicht nur durch das Schlechtwerden des Antigens erklärt werden könnten. Er legte vielmehr Gewicht auf die Tatsache, daß jedes Lues- und Scharlachserum positiv reagierte, während von 8 untersuchten Normalseren nur 3 die Hemmung der Hämolyse zeigten, woraus er auf die nähere Beziehung der Scharlachseren zu

den Lues- als zu den Normalseren schließen will. Zeissler selbst hat 42 Scharlachfälle untersucht, davon reagierten 3 positiv. Er berichtet weiter, daß in der Abteilung für experimentelle Therapie des Eppendorfer Krankenhauses, dessen Vorstand Dr. Much ist, schon über 160 Scharlachfälle untersucht wurden und zwar wiederholt mit positivem Resultat.

Diesen Widerspruch in den erzielten Resultaten von mehreren Forschern sucht Zeissler durch den verschiedenen Charakter der Scharlachepidemie zu erklären.

So konnte man in dem Eppendorfer Krankenhause beobachten, daß zu Beginn der Epidemie 40% auf der Höhe — 50% und am Schluße derselben nur 3% von Scharlachfällen positiv reagierten. Auf Grund seiner Beobachtungen schließt Zeissler, daß auch bei dem Scharlach eine positive Wasssermann'sche Reaktion erzielt werden kann.

Später erschienen noch einige Veröffentlichungen, die über das Auftreten der positiven Wassermann'schen Reaktion bei den nicht luetischen Kranken berichteten. So haben Elias, Neubauer, Porges und Salomon (78) eine schwache und mittelstarke Hemmung der Hämolyse bei schwerer Tuberkulose, Neoplasmen und Diabetes beobachtet. Daher betonten sie auch, daß nur eine komplette Hemmung der Hämolyse für die Diagnose auf Syphilis zu verwerten sei.

Weil und Braun (79), die infolge ihrer theoretischen Auffassung der Wassermann'schen Reaktion auch ihre klinische Spezifizität bezweifelten, legten nun das Hauptgewicht auf die Untersuchung von nicht luetischen Seren. Sie wählten dazu schwere Fälle von Pneumonie, Typhus, Neoplasmen, Tuberkulose und Diabetes, da bei allen diesen Erkrankungen ein gemeinsames Moment vorliegt, das in schweren Veränderungen der Organe, in schwerem Zellenzerfall und Re-

sorption von Zellenbestandteilen besteht. Die Forscher erhielten in 12 Fällen kroupöser Pneumonie 4mal positive Komplementbindungsreaktion. Alle diese Fälle waren von sehr schwerer Pneumonie, einer mit letalem Ausgang, sodaß die Sektion bestätigen konnte, daß hier kein Anhalt für Lues bestand. Von 20 Typhusfällen reagierten 3 positiv, von 4 Diabetes mellitus 1 positiv und endlich auch bei 4 aus vierzehn untersuchten Seren von Tumorkranken. Bei den positiven Fällen handelte es sich durchweg um eine schwere Form der Erkrankungen. Weil und Braun meinen nicht, daß durch diese Befunde der praktisch-klinische Wert der Wassermann'schen Reaktion vermindert werden kann. Sie greifen nur die Behauptung von Wassermann und seinen Anhängern an, welche einen positiven Ausfall der Reaktion für Syphilis als sicher annehmen. Dagegen kann nach ihnen die Diagnose auf Lues vermittels dieser Methode nur dann gestellt werden, wenn alle in Frage kommenden Erkrankungen ausgeschlossen sind.

Aehnliche Anschauungen äußerte auch Much (80). Er faßt diese Reaktion durchaus nicht als eine für Lues klinisch-spezifische auf, da sie bei anderen Infektionskrankheiten, auch von ihm bei Malaria und Scharlach mehrmals beobachtet wurde. Er glaubt, daß bei der positiven Wassermann'schen Reaktion eine kolloidale Fällung zwischen den lecithinartigen Substanzen des Extraktes und den Globulinen des Serums stattfindet. Die Tatsache, daß die Reaktion positiv bei Syphilis auftritt, erklärt Much durch die größere Labilität der Globuline im luetischen Serum, die nach seiner Meinung auch bei anderen Krankheiten auftreten und die Reaktion in demselben Maße hervorrufen kann.

Es muß noch eine Komplementbindung mit Luesantigen erwähnt werden, die in einem Falle von Lepra von Wechselmann und Georg Müller (81) beobachtet wurde.

Diese negativen Meinungen und Beobachtungen sind im grossen und ganzen nur von einzelnen Autoren vertreten, die überwiegend größere Zahl der Forscher erkennt aber die klinische Spezifizität und die große Bedeutung der Reaktion für die Stellung der Syphilisdiagnose an.

Wassermann (82) konnte schon auf dem internationalen Kongreß für innere Medizin in Wien über 1000 durchgeführte Kontrollversuche bei den nicht syphilitischen Menschen, bei denen kein einziger Fall die Hemmung der Hämolyse gezeigt habe, berichten. Darum betonte er die absolute klinische Zuverläßigkeit der Reaktion und erklärte sie für „reif“ in die Praxis eingeführt zu werden.

Im Laufe der Zeit haben sich einige Forscher bemüht, die von Wassermann empfohlene Methode zu vereinfachen. So versuchten Lode und Balner (83) als Indikator auf das Verhalten des Komplementes, nicht das hämolytische System, sondern die Bakterien anzuwenden. Sie gingen von dem Gedanken aus, den bactericiden Komponenten des Komplementes, zum Ausdruck der erfolgten Bindung heranzuziehen. Der Vorteil dieser Modifikation schien den Autoren darin zu liegen, daß die Resultate durch den Vergleich der auf den Platten gewachsenen Kolonien durch Zahlen ausgedrückt werden könnten. Ihre Versuchsanordnung war folgende: Entsprechend verdünnte Mengen von Immunserum wurden mit Baterienextrakten und Komplement gemischt und 2 Stunden lang in den Brutschrank gestellt. Hierauf wurde inaktiviertes Normalserum und lebende Bakterien zugesetzt und nach einer bestimmten Zeit daraus Galatineplatten gegossen.

Die Verfasser selbst fanden diese Methode ebenso schwer und umständlich, wie die Wassermann'sche, obgleich sie nach ihrer Meinung etwas empfindlicher zu sein schien.

Eine andere Modifikation wurde von Bauer (84) vorgeschlagen, von Hinrichs (85) nachgeprüft und von ihm aufs wärmste empfohlen. Sie besteht darin, daß man bei den Versuchen keinen Hammelblutamboceptor hinzuzufügen braucht, weil sich nach Bauer's Meinung ja ohnehin schon im menschlichen Blute eine genügende Menge von hämolytischem Amboceptor für die Hammelblutkörperchen befindet. Diese Bauer'sche Methode erscheint daher als eine bedeutende Vereinfachung, da die Gewinnung und Titerbestimmung des Amboceptorserums viel Zeit in Anspruch nimmt. Aber nach der Meinung von Hirnrichs liegt der Vorteil dieser Methode ausserdem noch in viel besseren Resultaten, die er besonders bei latenter Lues beobachten konnte. So bekam er mit der Bauer'schen Modifikation in den Fällen von Spätlues 72,7% positiv, dagegen mit der Wassermann'schen Methode nur 50%. Die Hauptsache bei der Anstellung dieser Versuche ist die, eine richtige Extraktmenge zu wählen. Nach Hirnrichs ist das Extrakt (welches in gewöhnlicher Weise hergestellt wird) nur dann als brauchbar und die ausgewählte Extraktmenge als richtig anzunehmen, wenn es sich gegenüber 10 normalen und 10 syphilitischen Seren bewährt hat.

Weitere Nachprüfungen dieser Modifikation sind in der Literatur noch nicht erschienen.

Eine größere Anwendung und Beistimmung fand die Modifikation von Rudolf Müller (67). Als Antigen benutzte er das alkoholische Extrakt von den normalen Meerschweinchenherzen. Statt 5% Hammelblutaufschwemmung nahm er 50% Aufschwemmung von Schafblut. Seine Versuchsanordnung war folgende: in 7 Reagenzröhrchen kamen 10 Tropfen physiologischer Kochsalzlösung und ein Tropfen Komplementserum in jedes einzelne Röhrchen. Ferner in

das erste ein Tropfen des inaktiven, zu untersuchenden Serums, in das zweite ein Tropfen Patientenserum und zwei Tropfen Antigen. In andere Röhrchen wurde in ähnlicher Weise das sicher positive Serum gegossen, das sicher normale und das Antigen für sich allein in doppelter Menge. —

In derselben Zeit wurden auch Versuche gemacht, die umständliche Methode der Komplementfixation durch die viel einfachere Methode der Präzipitation zu ersetzen. Es waren schon früher in der Literatur Beobachtungen von Fornet und Schereschewsky (86) über das Eintreten des Niederschlages beim Zusammenbringen von den Seren der Paralytiker und Tabiker mit dem Serum von Syphilitikern bekannt. Die Beobachtungen von Michaelis (61) über einen ähnlichen Vorgang bei der Zusammenmischung von luetischen Organextrakten mit den luetischen Seren wurden ebenfalls veröffentlicht, als Porges und Meier (87) auf Grund dieser Tatsache eine neue Präzipitationsreaktion für Syphilisdiagnostik vorschlugen. Sie benutzten bei ihrer Reaktion 1% wässerige Lecithinsuspension in der Menge von 0,2 ccm, zu dem sie gleiche Teile von dem Serum zufügten und dann 5 Stunden lang bei Bruttemperatur und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen ließen. Nur bei den syphilitischen Seren erhielten sie einen Niederschlag. Die erste Zeit schien die Spezifität der Reaktion und die Berechtigung durch dieses einfache Verfahren die Wassermann'sche Reaktion zu ersetzen eine Bestätigung gefunden zu haben, wie es die Publikation von Nobl und Arzt (89) und die Mitteilung von Gross und Volk (88) zeigten.

Aber sehr bald erwies es sich, daß eine Reihe von anderen nicht syphilitischen Krankenseren ebenfalls die Präzipitationsreaktion ergaben. So erhielten Fritz und Kren (90) positive Präzipitationsreaktion mit einem Lepra-

serum und mehreren tuberkulösen Seren; über ähnliche Versuche berichteten auch Eisler (91), Elias, Neubauer, Porges und Salomon (92) und manche andere.

Selbst die Begründer dieser Reaktion, Porges und Meier, kamen infolge ihrer weiteren Untersuchungen ebenfalls zu dem Schlusse, daß die Wassermann'sche Komplementbindungsreaktion im Bezug auf die Spezifizität viel sicherer ist, als das von ihnen angegebene Verfahren. Ferner wurde von Klausner (93) eine Methode vorgeschlagen, die aus einem Zusatz von destilliertem Wasser zu dem syphilitischen Serum bestand. Der Niederschlag, der bei dieser Reaktion eintrat, war nach seiner Meinung durch die Globulinausfällung veranlaßt worden und diese sei spezifisch für das Syphilisserum. Aber die Nachprüfung ergab, daß diese Methode noch unsicherer in ihren Resultaten war, als diejenige von Porges.

Bis jetzt bleibt die beste und die zuverlässigste Methode die, welche von Wassermann angewendet und empfohlen wird, wie dies ja auch von Citron (94) und anderen mehrmals nachgewiesen wurde.*)

Im September und Oktober 1908 wurde in der Leipziger medizinischen Klinik die Nachprüfung der Wassermann'schen Reaktion bei Syphilis vorgenommen. Die Methodik war die von Wassermann ursprünglich angegebene, mit einigen kleinen Modifikationen, die auch zum größten Teil aus dem Wassermann'schen Laboratorium von seinen Mitarbeitern (95) stammten.

Als Antigen wurde stets das alkoholische Extrakt von der luetischen Foetalleber angewendet. Dieses Extrakt war auf folgende Weise hergestellt: die Leber von einem sicher

*) Die Literatur über die Wassermann'sche Seroreaktion ist bis November 1908 angegeben, wo diese Arbeit abgeschlossen wurde.

luetischen Foetus wurde durch die Hackmaschine fein zerkleinert, mit 10 Teilen absolutem Alkohol versetzt und im Schüttelapparat 24 Stunden lang geschüttelt. Dann wurde die Flüssigkeit filtriert und das klare Extrakt auf dem Eis aufbewahrt.

Darauf folgte die Prüfung der Brauchbarkeit des Antigens. Das luetische Extrakt entsprach folgenden Bedingungen:

1. 0,2 ccm Extrakt mit 0,1 ccm sicher luetischem Serum ergab vollständige Hemmung der Hämolyse,

2. 0,2 ccm Extrakt mit 0,2 ccm normalem Serum zeigte Hämolyse,

3. sowie auch 0,5 ccm Extrakt an und für sich allein eine komplette Hämolyse ergab.

Darauf wurde noch die kleinste Menge des luetischen Extraktes festgestellt, die ohne Serum für sich allein noch imstande war, das Komplement zu binden. Um diese Menge zu bestimmen, wurden in eine Reihe von Reagenzgläsern abfallende Mengen von Extrakt mit Komplement zusammengebracht, in den Brutschrank zur Bindung für eine Stunde gestellt und dann das hämolytische System als Indikator zugefügt.

Eine komplette Hemmung der Hämolyse trat erst bei der Anwendung von 0,7 ccm Extrakt ein.

Es wurde nun weiter geforscht, ob auch kleinere Quantitäten als 0,1 ccm des luetischen Extraktes noch eine positive Reaktion mit dem syphilitischen Serum ergeben können. Dabei hat es sich gezeigt, daß das Luesextrakt noch in der Dosis von 0,05 ccm eine deutliche Reaktion gibt. Mittels all dieser Prüfungen ward die Brauchbarkeit des Extraktes zum Antigen festgestellt. Mit diesem Antigen wurde die größte Zahl der Untersuchungen vorgenommen. Aber nach beinahe 6 Wochen konnte man ein Schlechtwerden

des Antigens beobachten. Die erfolgte Nachprüfung ergab ganz merkwürdige Resultate. Jetzt zeigte das normale Serum in der Menge von 0,2 ccm Extrakt eine vollständige Hemmung der Hämolyse, während das syphilitische Serum, welches früher eine Komplementfixation ergab, jetzt eine ganz glatte Hämolyse zeigte.

Worin die Veränderungen, die solche Umwandlungen herbeigeführt haben, bestanden ist unklar. — Das Blut der zu untersuchenden Patienten wurde aus der Armvene mit Hilfe einer sterilen Luer'schen Spritze genommen. Das Blut wurde zentrifugiert, das klare Serum abpipettiert und inaktiviert durch ein Erhitzen auf 56° während einer halben Stunde. Wir haben uns stets bemüht, die Seren möglichst bald zur Untersuchung anzuwenden. In seltenen Fällen, wo die Prüfung nicht am anderen Tage nach der Gewinnung des Serums erfolgen konnte, wurde ½ %ige Karbolsäure zu dem Serum hinzugefügt.

Als Komplement gebrauchten wir stets frisches, an demselben Tage gewonnenes Meerschweinchenserum. Das Meerschweinchen wurde mit Aether etwas narkotisiert und dann eine Carotis von ihm durchgeschnitten. In dieser Weise gelang es 15—20 ccm Blut zu bekommen, das gleich zentrifugiert wurde.

Als hämolytisches System diente uns das Hammelblutamboceptorserum und die gewaschenen Hammelblutkörperchen. Wir bekamen das Hammelblut in sterilen Kolben aufgefangen von dem Schlachthofe. Es wurde defibriniert und zentrifugiert. Dann entfernten wir mittels der sterilen Pipette das klare Serum und setzten die physiologische Kochsalzlösung (0,85%) hinzu bis auf das frühere Niveau und zentrifugierten es wieder. Diese Prozedur wurde 3—4 mal wiederholt, bis die überstehende Flüssigkeit volikommen klar wurde.

Wir entfernten diese Flüssigkeit und versetzten die so gewaschenen Hammelblutkörperchen mit 20 Teilen physiologischer Kochsalzlösung, d. h. es wurden 5% Aufschwemmung derselben hergestellt.

Das Amboceptorserum bekamen wir von einem Kaninchen, das in den Intervallen von 5—6 Tagen 7 mal mit den gewaschenen Hammelblutkörperchen intraperitoneal injiziert wurde. Darauf unternahmen wir die Bestimmung des Amboceptortiters in dem Kaninchenserum. Zur Probe wurde 5 ccm Blut aus der Ohrvene des Kaninchens genommen, dasselbe defibriniert, zentrifugiert und inaktiviert. Dann wurde nach der Vorschrift von Rickmann (96) in eine Reihe von Reagenzröhrchen 1 ccm der 5% Hammelblutaufschwemmung mit 0,1 ccm Komplementserum und absteigende Mengen von inaktivem Amboceptorserum gemischt. Das Amboceptorserum wurde 100fach verdünnt und von dieser Verdünnung gelangte eine Menge von 0,25 ccm, 0,15 ccm und 0,1 ccm in die Reagenzgläser. In die übrigen Röhrchen kamen 0,75 ccm und 0,5 ccm der 1000fachen Verdünnung des Amboceptorserums. Alle Röhrchen wurde durch Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung auf das gleiche Volumen von 2,5 ccm gebracht und dann auf 2 Stunden in den Brutschrank gestellt. Als Kontrolle diente uns eine Probe ohne Amboceptorserum.

Die eben noch vollkommene Hämolyse trat bei der Amboceptormenge von 0,001 ccm auf. Zu den weiteren Versuchen wurde zuerst das 2fache (0,002 ccm), später das 3fache (0,003 ccm) Multiplum dieser Dosis angewendet.

Da die Probe zeigte, daß der Titer des Amboceptorserums für unsere Versuche die nötige Höhe besaß, wurde das ganze Blut vom Kaninchen entnommen.

Bei dem auf dem Tierbrett aufgespannten Kaninchen

wurde die Carotis freigelegt, durch Arterienklemmen geklemmt und durchgeschnitten. In das zentrale Ende der Carotis wurde ein steriles Glasröhrchen eingeführt und mit Seidenfäden an die Arterie festgebunden. Darauf wurde die Klemme entfernt und das Blut in einer sterilen Kolbe aufgefangen. In dieser Weise bekamen wir beinahe 120 ccm Blut. Dieses Blut wurde auf 24 Stunden in den Eisschrank gestellt und dann das Blutkoagulum enfernt. Das Serum wurde durch sterilisierte Berkefeldtfilter filtriert und später in der gewöhnlichen Weise inaktiviert. Das Serum war vollkommen klar. Zwecks Konservierung desselben fügten wir $^1/_2\,\%$ Karbolsäure zu dem Serum und bewahrten unser Amboceptorserum in dem Eisschranke.

Als Vorversuch wurde jedesmal geprüft, ob das hämolytische System die nötige Stärke besitze, nämlich, ob seine vollkommenlösende Dosis bei der Anwendung von 0,1 ccm Komplement bei 0,001—0,0005 ccm Amboceptorserum gelegen sei.

Das zu untersuchende Serum wurde meistens in der Menge vor 0,2 ccm und 0,1 ccm, resp. 1 ccm und $^1/_2$ ccm der Verdünnung 1:5 angewendet. Von dem Antigen nahmen wir 0,2 und 0,1 ccm, gelegentlich auch eine etwas größere Dosis — 0,25 ccm und 0,12 resp. Verdünnung 1:4 und davon 1 und $^1/_2$ ccm. Das Komplementserum wurde zehnfach verdünnt und zum Versuch in jedes Röhrchen 1 ccm desselben zugegeben. Von 5% Aufschwemmung der Hammelblutkörperchen wurde in jedes Röhrchen ebenfalls 1 ccm genommen. Das Amboceptorserum wurde 100fach verdünnt und davon 0,2 ccm, später 0,3 ccm angewendet.

Als Verdünnungsmittel diente uns eine 0,85%ige sterile Kochsalzlösung. Die Versuchsanordnung war folgende: In einer Reihe von Röhrchen wurde das zu untersuchende

Serum, das Antigen und das Komplement zusammengebracht und auf eine Stunde in den Brutschrank gestellt. In die andere Reihe von Röhrchen kamen die gewaschenen Hammelblutkörperchen mit Amboceptorserum und auch diese wurden für dieselbe Zeit dem Brutschrank überlassen. Nach einer Stunde wurden diese beiden Mischungen zusammengegossen, durch Kochsalzlösung auf das gleiche Volumen gebracht und wieder auf 1—1½ Stunden in den Brutschrank gestellt. Nachdem brachte man sie für die Nacht in den Eisschrank und nach 12—14 Stunden konnte man die Resultate verzeichnen. Bei jedem Versuche wurde eine Reihe von Kontrolluntersuchungen, die ganz unerläßlich sind, angestellt.

1. Es wurde die Wirksamkeit des Antigens geprüft, indem man es mit sicher syphilitischem Serum zusammenbrachte. Es sollte eine komplette Hemmung der Hämolyse eintreten.

2. Immer wurde die Spezifizität des Antigens geprüft, indem man es mit einem sicher normalen Serum zusammenmischte.

In weitere Röhrchen brachten wir:

3. das zu untersuchende Serum allein, ohne Antigen in der gleichen Menge,

4. das Serum allein in der doppelten Menge,

5. das Antigen, ohne Serum in gleicher Menge,

6. das Antigen allein in doppelter Menge.

Alle diese Röhrchen sollten komplette Hämolyse ergeben.

7. Endlich unternahmen wir die Prüfung der Hammelblutkörperchen, um zu sehen, ob sie nicht schon ohne hämolytischen Amboceptor die Hämolyse zeigten und ebenfalls diejenige auf die Kochsalzlösung, ob sie isotonisch sei.

Es sollte keine Spur der Hämolyse in den Röhrchen sich bemerkbar machen.

Mit dieser Methodik wurden die Seren von 45 Patienten mit dem luetischen Antigen untersucht: 26 Luesfälle, 17 Fälle von Tabes und 2 von progressiver Paralyse.

Die Fälle von Lues gehörten zu allen drei Stadien und verteilten sich in folgender Weise:

4 Fälle gehörten dem I. Stadium der Syphilis
13 „ „ „ II. „ „ „
8 „ „ „ III. „ „ „
1 Fall gehörte der Lues Hereditaria an.

Alle diese Fälle waren klinisch diagnostizierbare, sicher luetische, darunter war auch ein Fall von der malignen Form der Syphilis, ein Fall mit schwerer Atrophie der beiden Nervi optici und mehrere mit ganz floriden Erscheinungen der Erkrankung. Von diesen 26 Syphilitikern ergaben 22 komplette Hemmung der Hämolyse, 3 Fälle — partielle Hemmung und nur ein Fall reagierte negativ. Diese negative Reaktion fand sich bei einem recenten Syphilitiker, bei dem erst eine Sklerose bestand und allgemeine Erscheinungen noch nicht aufgetreten waren.

Von 17 Tabeskranken reagierte nur einer negativ; einer zeigte partielle Hemmung der Hämolyse und 15 Tabiker ergaben positive Reaktion. 2 untersuchte Fälle von progressiver Paralyse fielen positiv aus, sowie auch ein Fall von Lues hereditaria. Insgesamt ergaben von 45 untersuchten Seren 39 positive Wassermann'sche Reaktion, in 4 Fällen fiel die Reaktion undeutlich und in 2 Fällen negativ aus.

Gleichzeitig mit den Untersuchungen der syphilitischen Seren wurde auch stets das Blut nicht syphilitisch infizierter Menschen mit dem luetischen Antigen geprüft. Wir verwandten zu diesem Zwecke nebenbei auch das Serum an Typhus, an Pneumonie, an Tuberkulose und an malignen

Tumoren leidenden Menschen. Darunter befanden sich einige sehr schwere Erkrankungsfälle, und doch fiel die Reaktion stets negativ aus. Ein Fall von Typhus, der luetischen Infektion negierte, ergab eine starke Wassermann'sche Reaktion. Aber die nähere Nachforschung ergab, daß der Kranke früher an Orchitis und Cystitis gelitten hatte. Bei der Untersuchung fanden wir ferner an verschiedenen Stellen des Körpers, auch in der Ellenbogenbeuge kleine indolente Drüsen, sodaß auch in diesem Falle der Patient als sicher luetisch infiziert anzunehmen war.

Es muß noch bemerkt werden, daß unter unsern Kontrollen keine Scharlachkranken waren.

Ferner suchten wir uns die Frage zu beantworten, ob bei der Anwendung des Extraktes aus der normalen Leber die positiven Resultate in einem ebenso hohen Prozentsatze zu verzeichnen sind, wie diejenigen bei Gebrauch des syphilitischen Leberextraktes, d. h. ob man berechtigt ist, das letztere durch das erstere zu ersetzen.

Zu diesem Zwecke stellten wir parallele Versuche mit dem luetischen Leberextrakt an und mit dem in gleicher Weise aus einer sicher normalen foetalen Leber hergestellten Extrakte. Es zeigte sich, daß alle zur Untersuchung gezogenen Fälle (15) mit dem luetischen Extrakt eine vollständige Komplementbindung ergaben, dagegen erhielten wir mit dem normalen Extrakt nur in 10 Fällen eine Bindung des Komplementes, fünfmal fiel die Reaktion negativ aus. Aus diesen Versuchen ist der Vorzug der Anwendung des luetischen Leberextraktes für den Prozentsatz des positiven Reaktionsausfalles ganz ersichtlich, da mit dem luetischen Antigen die Reaktion in 100 %, dagegen mit dem normalen Leberextrakt nur in 66 % aller untersuchten Fälle positiv ausfiel.

In einer weiteren Versuchsreihe bemühten wir uns, der komplementbindenden Eigenschaften der Seren, an anderen Infektionskrankheiten, wie Unterleibstyphus und Tuberkulose leidender Menschen zu studieren und deren Wert für die Diagnose der betreffenden Krankheiten zu prüfen. Als Antigen für die Typhusseren benutzten wir das Typhusbazillenextrakt. Es wurde nach der Vorschrift von Leuchs in folgender Weise hergestellt: Kollesche Schalen wurden mit der Typhuskultur infiziert, dann 24 Stunden im Brutschrank bei 37° gehalten und mit 5 ccm sterilem, destilliertem Wasser abgeschwemmt. Diese Aufschwemmung wurde zur Abtötung der Bakterien 24 Stunden bei 60° gehalten und dann weitere 24 Stunden im Schüttelapparat bei Zimmertemperatur der Autolyse überlassen. Dann wurde dieses Bazillenextrakt 2 Stunden lang zentrifugiert und mit einem Zusatz von 0,5% Phenol im Eisschrank aufbewahrt.

Darauf wurde geprüft, ob dieses Extrakt den nötigen Forderungen entspreche. In den vorgenommenen Versuchen zeigte es sich, daß dieses Extrakt in der Verdünnung 1:10 und 1:100 in der Menge von a) 0,2 ccm Typhusextrakt mit 0,1 ccm Typhusserum eine komplette Hemmung der Hämolyse ergab; b) 0,2 ccm Typhusextrakt mit 0,2 ccm Normalserum nicht hemmte, ebenso wie c) 0,5 ccm Typhusextrakt für sich allein eine komplette Hämolyse ergab. Daraus schlossen wir, daß unser Antigen für die Anstellung der Untersuchungen auf Typhus brauchbar war.

Mit ähnlicher Methodik, wie die oben bei Lues beschriebene, untersuchten wir mit diesem typhösen Antigen die Seren von 10 Typhuskranken.

Alle diese Fälle zeigten eine hohe Agglutination (1:800), dagegen konnten wir nur dreimal die Komplementbindung beobachten, 7 mal trat eine vollständige Hämolyse auf. —

Bei unseren Versuchen mit Tuberkulose haben wir als Antigen das Alt-Tuberkulin Koch in der Menge von 0,1 ccm angewendet. Mit diesem Antigen stellten wir Untersuchungen von 8 Seren solcher Phthisiker, die allen drei Stadien der Krankheit angehörten, an. Wir erhielten 3 mal eine komplette Hemmung der Hämolyse, 3 mal eine mittelstarke und 2 mal eine schwache Hemmung. Aber wir bekamen auch eine positive Reaktion bei 4 parallel angestellten Kontrollseren. Diese mit Tuberkulin positiv reagierenden Fälle verteilen sich auf 1 Syphilis, 2 Typhuskranke und auf einen Fall von puerperaler Sepsis mit bestehender luetischer Infektion. In den Krankengeschichten dieser Patienten war kein Anhaltepunkt für das Bestehen tuberkulöser Erkrankung zu finden; es waren absolut keine Erscheinungen im Bezug auf die Lunge klinisch nachweisbar. Zwei weitere Kontrollseren von einem Tumorkranken und einem Typhuskranken fielen negativ aus.

Die Schlüsse, die wir aus allen von uns vorgenommenen Untersuchungen ziehen können, sind folgende:

1. Die Wassermann'sche Seroreaktion für Syphilis ist als klinisch-spezifisch anzunehmen, weil sicher nicht syphilitische, wenn auch an anderen Affektionen leidende Menschen bei unseren Versuchen stets negativ reagierten.

2. Syphilis, hereditäre Lues, progressive Paralyse und Tabes ergeben die positive Wassermann'sche Reaktion in einem hohen Prozentsatz.

3. Als Antigen bei der Anstellung der Wassermann'schen Reaktion ist das Leberextrakt von luetischen Foeten sicher dem normaler Foeten vorzuziehen, weil es einen viel höheren Prozentsatz der positiven Reaktion ergibt als das normale Extrakt.

4. Was die Anwendung der Komplementbindungsmethode

bei Typhus abdominalis anbetrifft, so scheint sie für die Stellung der Diagnose dieser Krankheit nicht geeignet zu sein, da die Bindung des Komplementes in einem ganz bedeutendem Prozentsatz der hoch agglutinierenden Typhuskranken versagt.

5. Für die Tuberkulose scheint die Komplementbindungsreaktion mit Alt-Tuberkulin als Antigen nicht spezifisch zu sein, da die positive Reaktion auch bei Syphilis und Typhus vorkommen kann.

Am Schlusse meiner Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Rat Prof. Dr. Curschmann für gütige Ueberlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. Rolly für freundliche Unterstützung bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. **Bordet,** Les serums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des serums cytoliques. Annales Inst. Pasteur 1900, No. 5, p. 257.
2. **Bordet et Gengou,** Sur l'existence de substance sensibilisatrice dans la plupart des serums antimicrobiens. Annales Inst. Pasteur 1901, p. 289 et 303.
3. **Gengou,** Sur les sensibilisatrices des serums actifs contre les substances albuminoides. Annales Inst. Pasteur 1902, p. 734.
4. **Moreschi,** Zur Frage von den Antikomplementen. Berliner klin. Wochenschr. 1905, No. 37, p. 1181.
5. **Neisser und Sachs,** Ein Verfahren zum forensischen Nachweis der Herkunft des Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1905, No. 44, p. 1388.
6. **Bordet,** Bemerkungen über die Antikomplemente. Berliner klin. Wochenschr. 1906, No. 1.
7. **Wassermann und Bruck,** Ist die Komplementbindung beim Entstehen spezifischer Niederschläge eine mit der Präzipitierung zusammenhängende Erscheinung oder Amboceptorenwirkung? Med. Klinik 1905, No. 55.
8. **Blume,** Ueber die Methoden und die bisherigen Ergebnisse der Komplementbindung. Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Referate Bd. XL. No. 19—21, p. 609.
9. **Bruck,** Die biologische Differenzierung von Affenarten und menschlichen Rassen durch spezifische Blutreaktion. Berl. klin. Wochenschrift 1907, No. 26, p. 793.
10. **Wassermann,** Zur diagnostischen Bedeutung der spezifischen Komplementfixation. Berl. klin. Wochenschr. 1907, No. 1, p. 12.
11. **Wassermann und Bruck,** Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbazillenpräparaten auf den tuberkulös erkrankten Organismus. Deutsch. med. Wochenschr. 1906, No. 12, p. 449.
12. **Bruck,** Zur biologischen Diagnose von Infektionskrankheiten. Dtsch. med. Wochenschr. No. 24, p. 945.
13. **Weil und Nakajama,** Ueber den Nachweis von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe. Münchn. med. Wochenschr. 1906, No. 21, p. 1001.
14. **Wassermann und Bruck,** Ueber das Vorhandensein von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe. Münchn. med. Wochenschr. 1906, No. 49, p. 2396.

15. **Morgenroth und Rabinowitsch,** Die Immunitätsreaktion tuberkulösen Gewebes und deren Zusammenhang mit der Theorie der Tuberkulinwirkung. Deutsche med. Wochenschr. 1907, No. 18, p. 705.
16. **Luedke,** Uebr den Nachweis von Antituberkulin. Beitr. zur Klinik d. Tuberkulose. Bd. 7, H. 1.
17. **Wolff-Eisner und Ascher,** Ueber Ergebnisse der Komplementablenkung mit Tuberkelbazillenderivaten als Antigen bei Tuberkulose und Infektionskrankheiten. Wien. klin. Wochenschr. 1908, No. 37 p. 1296.
18. **Ranzi,** Komplementablenkung durch Serum und Organe. Wien. klin. Wochenschr. 1906, No. 51, p. 1552.
19. **Axamit,** Bakterienextrakt und Komplementablenkung. Centralbl. f. Bakt. Bd. 42, 1906, H. 4/5.
20. **Hirschfeld,** Die Verwendung des Princips der Komplementablenkung zur Typhusdiagnose. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 61, H. 3/4, p. 281.
21. **Leuchs,** Ueber die diagnostische Zuverlässigkeit und die Spezifität der Komplementbindungsmethode bei Typhus und Paratyphus. Berl. klin. Wochenschr. 1907, No. 3 4, p. 68.
22. **Moreschi,** Ueber den Wert des Komplementbindungsverfahrens in der bakteriologischen Diagnostik. Berl. klin. Wochenschr. 1907, No. 38, p. 1204.
23. **Schoene,** Spezifische komplementbindende Stoffe im Blutserum vom Typhusbazillenträger. Münchn. med. Wochenschr. 1908, No. 20, p. 1063.
24. **Posner,** Ueber die klinische Verwendbarkeit der Komplementablenkungsmethode bei typhoiden Erkrankungen. Berliner klin. Wochenschr. 1908, No. 37, p. 1677.
25. **Kolle und Wassermann,** Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningokokkenserums. Deutsche med. Wochenschrift 1906, No. 16, p. 609.
26. **Bruck,** Ueber spezifische Immunkörper gegen Gonokokken. Deutsche med. Wochenschr. 1906, No. 34, p. 1368.
27. **Müller und Oppenheim,** Ueber den Nachweis von Antikörpern im Serum eines an Arthritis gonorrhoica Erkrankten mittels Komplementablenkung. Wien. klin. Wochenschr. 1906, No. 29, p. 894.
28. **Vannod,** Ueber Agglutinine und spezifische Immunkörper im Genokokkenserum. Deutsche med. Wochenschr. 1906, No. 49, p. 1984.
29. **Eitner,** Ueber den Nachweis von Antikörpern im Serum eines Leprakranken mittels Komplementablenkung. Wien. klin. Wochenschrift. 1906. No. 51, p. 1555.
30. **Keller und Tomarkin,** Ist die Methode der Komplementbindung beim Nachweis spezifischer Stoffe für Hundswut und Vaccine brauchbar? Deutsche med. Wochenschr. 1907, No. 20, p. 795.
31. **Friedberger,** Hat die Methode der Komplementablenkung eine Be-

deutung für die Diagnose der Lyssa? Wien. klin. Wochenschr. 1907, No. 29, p. 878.

32. **Wassermann, Neisser und Bruck,** Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1906, No. 19, p. 745.
33. **Wassermann, Neisser, Bruck und Schucht,** Weitere Mitteilungen über den Nachweis spezifischer Substanzen durch Komplementverankerung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 55, 1906 p. 451.
34. **Wassermann, Neisser, Bruck und Schucht,** Diagnostische Gewebs- und Blutuntersuchungen bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift 1906, No. 48, p. 1937.
35. **Neisser,** Die experimentelle Syphilisforschung nach ihrem gegenwärtigen Stande. Verhandl. d. Deutsch. Dermatol. Ges. 9. Kongreß zu Bern 1906.
36. **Detre,** Ueber den Nachweis von spezifischen Syphilisantisubstanzen und deren Antigenen bei Luetikern. Wiener klin. Wochenschr. 1906. No. 21, p. 619.
37. **Wassermann und Plaut,** Ueber das Vorhandensein syphilitischer Antistoffe in der cerebrospinalen Flüssigkeit. Deutsche med. Wochenschr. 1906, No. 44, p. 1768.
38. **Morgenroth und Stertz,** Ueber den Nachweis von syphilitischer Antikörper im Liquor cerebrospinalis von Paralytikern nach dem Wassermann-Plaut'schen Verfahren der Komplementablenkung. Virchows Arch. Bd. 188, p. 166.
39. **Marie und Levaditi,** Semaine médicale 1906, No. 52, p. 621.
40. **Volk,** Versuche über die Immunität bei Syphilis und bei Vaccine. Verhandl. d. Deutsch. Dermatol. Ges. 9. Kongreß zu Bern 1906, p. 242.
41. **Müller, Landsteiner und Poetzl,** Vorläufige Mitteilung. Sitzungsprotokoll d. K. K. Gesellsch. d. Aerzte in Wien. Wien. klin. Wochenschr. 1907, No. 17, p. 514.
42. **Weygandt,** Syphilitische Antistoffe in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Tabes dorsalis. Deutsche med. Wochenschr. 1907, No. 30.
43. **Marie und Levaditi,** Les „anticorps syphilitiques" dans le liquide cephalorachidien des paralytiques generaux et des tabetiques. Annales Inst. Pasteur, 1907, p. 138.
44. **Weil,** Ueber den Lues-Antikörpernachweis im Blute von Luetischen. Wien. klin. Wochenschr. 1907, No. 18, p. 526.
45. **Weil und Braun,** Ueber Antikörperbefunde bei Lues, Tabes und Paralyse. Berl. klin. Wochenschr. 1907, No. 49, p. 1570.
46. **Michaelis,** Die Wassermann'sche Syphilisreaktion. Berliner klin. Wochenschr. 1907, No. 35, p. 1103.
47. **Landsteiner, Müller und Poetzl,** Ueber Komplementbindungsreaktion mit dem Serum von Dourinetieren. Wien. klin. Wochenschrift 1907, No. 46, p. 1421.
48. **Wassermann,** Ueber die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand

der Serodiagnostik gegen Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1907. No. 50, 51.

49. **Citron,** Ueber Komplementbindungsversuche bei infektiösen und postinfektiösen Erkrankungen (Tabes dorsalis), sowie bei Nährstoffen. Deutsch. med. Wochenschr. 1907, No. 29, p. 1165.
50. **Citron,** Die Serodiagnostik der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1907, No. 43, p. 1370.
51. **M. Wassermann und Meier,** Zur klinischen Verwertung der Serumdiagnostik bei Lues. Deutsch. med. Wochenschrift 1907, No. 32, p. 1287.
52. **Plaut,** Ueber den gegenwärtigen Stand des serologischen Luesnachweises bei den syphilidogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Münch. med. Wochenschr. 1907, No. 30, p. 1468.
53. **Karewski,** Ueber die Bedeutung der Wassermann'schen Syphilisreaktion für die chirurgische Differentialdiagnose. Berliner klin. Wochenschr. 1908, No. 1, p. 15.
54. **Muehsam,** Die klinische Leistungsfähigkeit der Serodiagnostik bei Lues. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 1.
55. **Kroner,** Ueber den differential-diagnostischen Wert der Wassermann'schen Serodiagnostik bei Lues, für die innere Medizin und die Neurologie. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 4, p. 149.
56. **Fischer,** Klinische Betrachtungen über die Wassermann'sche Reaktion bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 4, p. 181.
57. **Bruck und Stern,** Die Wassermann-Neisser-Bruck'sche Reaktion bei Syphilis. Deutsch. med. Wochenschr. 1908, No. 10.
58. **Landsteiner, Müller und Poetzl,** Zur Frage der Komplementbindungsreaktionen bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1907, No. 50, p. 1565.
59. **Porges und Meier** bei Wassermann, Ueber die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik gegen Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1907, No. 51—52.
60. **Porges und Meier,** Ueber die Rolle der Lipoide bei der Wassermann'schen Syphilisreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 15.
61. **Oppenheim,** Die Serodiagnostik der Syphilis. Med. Klinik 1908, No. 27.
62. **Sachs und Altmann,** Ueber die Wirkung des oleinsauren Natrons bei der Wassermann'schen Reaktion auf Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1908, No. 10.
63. **Sachs und Altmann,** Ueber den Einfluß der Reaktion auf das Zustandekommen der Wassermann'schen Komplementbindung bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 14, p. 699.
64. **Beneke,** Zur Wassermann'schen Syphilisreaktion. Berliner klin. Wochenschr. 1908, No. 15, p. 730.
65. **Weil und Braun,** Ueber die Rolle der Lipoide bei der Reaktion auf Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1908, No. 5.

66. **Fleischmann,** Zur Theorie und Praxis der Serumdiagnose der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 10, p. 491.
67. **Rudolf Müller,** Zur Verwertbarkeit und Bedeutung der Komplementbindungsreaktion für die Diagnose der Syphilis. Wiener klin. Wochenschr. 1908, No. 9.
68. **Knoepfelmacher und Lehndorff,** Sitzungsber. d. Gesellsch. f. inn. Med. Wien. klin. Wochenschr. 1908, No. 13.
69. **Lesser,** Zu welchen Schlüssen berechtigt die Wassermann'sche Reaktion. Medizinische Klinik 1908, No. 9.
70. **Blaschke,** Die Bedeutung der Serodiagnostik für die Pathologie und Therapie der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 14.
71. **Pick und Proskauer,** Die Komplementbindung als Hilfsmittel der anatomischen Syphilisdiagnose. Med. Klinik 1908, No. 15.
72. **Frenkel und Much,** Ueber Wassermann'sche Serodiagnostik der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1908, No. 12, p. 602.
73. **Blumenthal und Wille,** Ueber komplementbindende Stoffe im Harn Syphilitischer. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 22, p. 1050.
74. **Much und Eichelberg,** Die Komplementbindung mit wässrigem Luesextrakt bei nicht syphilitischen Krankheiten. Med. Klinik 1908, No. 18.
75. **Hoehne,** Ueber das Verhalten des Serums von Scharlachkranken bei der Wassermann'schen Reaktion auf Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1908, No. 38.
76. **Seligmann und Klopstock,** Ueber Serumreaktion bei Scharlachkranken. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 38, p. 1719.
77. **Zeissler,** Die Wassermann'sche Reaktion bei Scharlach. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 42.
78. **Elias, Neubauer, Porges und Salomon,** Ueber die Spezifität der Wassermann'sche Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1908, No. 18.
79. **Weil und Braun,** Ueber positive Wassermann-Neisser-Bruck'sche Reaktion bei nicht luetischen Erkrankurgen. Wien. klin. Wochenschrift 1908, No. 26.
80. **Much,** Eine Studie über die sogenannte Komplementbindungsreaktion mit besonderer Berücksichtigung der Lues. Med. Klinik 1908, No. 28—29.
81. **Wechselmann und G. Müller,** Wassermann'sche Reaktion in einem Fall von Lepra. Deutsche med. Wochenschr. 1908, No. 31.
82. **Wassermann,** Ueber die Serodiagnostik der Syphilis und ihre praktische Bedeutung für die Medizin. Verhandl. d. XXV. Kongresses f. innere Medizin 1908, p. 181.
83. **Lode und Balner,** Zur Methodik der Komplementbindung. Münch. med. Wochenschr. 1908, No. 10, p. 503.
84. **Bauer,** Zur Methodik des serologischen Luesnachweises. Deutsch. med. Wochenschr. 1908, No. 16, p. 698.

85. **Hinrichs,** Der serologische Luesnachweis mit der Bauer'schen Modifikation der Wassermann'schen Reaktion. Med. Klinik 1908, No. 35.
86. **Fornet und Schereschewsky,** Serodiagnose bei Lues, Tabes und Paralyse durch spezifische Niederschläge. Münch. med. Wochenschrift 1907, No. 30, p. 1471.
87. **Porges,** Bericht der K. K. Gesellsch. der Aerzte. Wien. klinische Wochenschr. 1908, No. 6.
88. **Groß und Volk,** Ibidem.
89. **Nobl und Arzt,** Zur Serodiagnostik der Syphilis. Wien. klinische Wochenschr. 1908, No. 9.
90. **Fritz und Kren,** Ueber den Wert der Serumreaktion bei Syphilis nach Porges, Meier u. Klausner. Wien. klin. Wochenschr. 1908, No. 12.
91. **Eisler,** Ueber Komplementablenkung und Lecithinausflockung. Wien. klin. Wochenschr. 1908, No. 13.
92. **Elias, Neubauer, Porges und Salomon,** Nachtrag zum Protokoll der Sitzung d. Gesellsch. d. Aerzte. Wien. klin. Wochenschr. 1908, No. 11.
93. **Klausner,** Vorläufige Mitteilung über eine Methode der Serumdiagnostik bei Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1908, No. 7.
Ders. Ueber eine Methode der Serumdiagnose bei Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1908, No. 11.
Ders. Klinische Erfahrungen über das Präzipitationsphänomen mit destilliertem Wasser im Serum Syphilitischer. Wien. klin. Wochenschrift. 1908, No. 26.
94. **Citron,** Demonstration einer neuen Methode zur Serodiagnostik bei Lues. Berl. med. Gesellsch. Berl. klin. Wocheuschr. 1908, No. 9.
95. **G. Meier,** Die Technik, Zuverlässigkeit und klinische Bedeutung der Wassermann'schen Reaktion auf Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1907, No. 51.
96. **K. Taege,** Die Technik der Wassermann-Neisser-Bruck'schen Serodiagnostik der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1908, No. 33. p. 1730.
97. **Paul Müller,** Technik der serodiagnostischen Methoden.

Lebenslauf.

Ich, Elisabeth Wolinsky, geb. Duschkewitsch bin am 19. Februar 1882 in Tiflis geboren. Meine Schulbildung erhielt ich im St. Petersburger Alexander-Stift, wo ich auch nach Absolvierung des vollen Kursus innerhalb 2 Jahren die pädagogischen Klassen für Lehrerinnen besucht habe.

Im Jahre 1902, nachdem ich das Examen in der lateinischen Sprache bestanden hatte, trat ich in das St. Petersburger medizinische Fraueninstitut ein, woselbst ich 2 Jahre studierte. Hierauf bezog ich 2 Semester — 1905/06 und 1906 — die Königl. Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr. und darauf 5 Semester, vom Oktober 1906 bis März 1909 die Universität zu Leipzig.